






66SUBSTITUTED THIAAAZA COMPOUND

Patent number: JP54119486
Publication date: 1979-09-17
Inventor: JIYATSUKU GOSUTERI; IBUAN ERUNESUTO;
MAARU RAN; RABATO BAANZU UDOUODO
Applicant: CIBA GEIGY AG
Classification:
- **international:** A61K31/43; C07D205/08; C07D499/00
- **european:**
Application number: JP19790010536 19790202
Priority number(s): CH19780001140 19780202

Also published as:

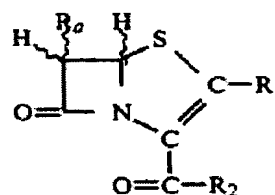
 EP0042026 (A1)
 EP0003960 (A1)
 US4952690 (A1)
 US4692442 (A1)
 S U925252 (A1)

more >>

Abstract not available for JP54119486

Abstract of correspondent: **US4692442**

The invention relates to 2-penem-3-carboxylic acid compounds of the formula (I) in which Ra represents an organic radical bonded by a carbon atom to the ring carbon atom, a free, etherified or esterified hydroxy or mercapto group or a halogen atom, R1 represents hydrogen, an organic radical bonded by a carbon atom to the ring carbon atom, or an etherified mercapto group, and R2 represents a hydroxy group or an R2A radical that together with the carbonyl grouping -C(=O)- forms a protected carboxyl group, and to salts of such compounds with salt-forming groups, processes for the manufacture of such compounds, pharmaceutical preparations containing compounds of the formula I with pharmacological properties, and their use. The compounds have antibiotic activity.



(I)

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑩日本国特許庁(JP)

⑪特許出願公開

⑫公開特許公報(A)

昭54—119486

⑬Int. Cl.²

識別記号

⑭日本分類

庁内整理番号

⑮公開 昭和54年(1979)9月17日

C 07 D 499/00

16 E 61

5365—4C

発明の数 32

C 07 D 205/08 //

16 E 2

7242—4C

審査請求 未請求

A 61 K 31/43

30 G 133.231

30 H 612

(全 81 頁)

⑯6—置換チア—アザ化合物

⑰特 願 昭54—10536

⑱出 願 昭54(1979)2月2日

優先権主張 ⑲1978年2月2日⑳スイス(C
H)㉑1140/78—3

㉒発 明 者 ジャック・ゴステリ

スイス国バーゼル・アンヴィレ
ルストラーセ10番

同 イヴァン・エルネスト

スイス国ビルスフェルデン・リ
ューティハルト10番

同 マール・ラン

㉓発 明 者

フランス国ミユルーズ68200リ
ュー・ド・タン4番

ラバト・バーンズ・ウドウオー
ド

アメリカ合衆国マサチューセッ
ツ州02138ケイムブリッジ・ア
クスファード・ストリート12番

㉔出 願 人

チバ・ガイギー・アクチエンゲ
ゼルシャフト

スイス国バーゼル・クリベック
ストラーセ141番

㉕代 理 人

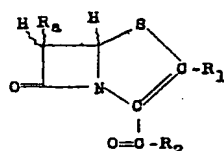
弁理士 中島宣彦

明 細 書

1. 発明の名称 6—置換チア—アザ化合物

2. 特許請求の範囲

(1) 式



(1)

(式中の R_2 は炭素原子を介して環炭素原子と結合している有機残基であるか、遊離かまたはエーテル化またはエステル化されたヒドロキシル基もしくはメルカプト基あるいはハロゲン原子であり、 R_1 は水素原子であるか、炭素原子を介して環炭素原子と結合している有機残基またはエーテル化されたメルカプト基であり、そして R_2 はヒドロキシル基であるかまたはカルボニル基 $-O(=O)-$ といつしよに保護されたカルボキシル基を形成する残基 RA_2 である)

て表わされる 2—ペネム—3—カルボン酸化合物ならびにこのような化合物と塩形成物との塩。

(2) 式(1)において R_2 が飽和または不飽和の場合によつては置換されていることもある脂肪族、脂環式、脂環式—脂肪族、芳香族または芳香脂肪族の1/8個までの好ましくは1/10個までの炭素原子をもつ炭化水素残基であるかまたは場合によつては置換されていることもある複素環式または複素環式低級アルキル基でありこれらの基は炭素原子1/10個までと酸素、硫素、および(または)いかりの各原子群から4個までの塩素置換原子をもつものとし、そして場合によつて存在する置換基は場合によつてはエーテル化されたまたはエステル化されたヒドロキシル基またはメルカプト基、場合によつては官能性に変えられたカルボキシル基、ニトロ基、塩の形で存在するスルホ基であるかまたは場合によつては置換されているアミノ基であり、あるいは R_2 はヒドロキシル基、メルカプト基、場合によつては置換されている脂肪族、脂環式、脂環式—脂肪族、芳香族または芳香脂肪

族の / 8 個までことに / 0 個までの炭素原子をもつ炭化水素残基でエーテル化されたヒドロキシ基またはメルカプト基、または場合によつては置換されている脂肪族、脂環式、脂環式-脂肪族、芳香族または芳香脂肪族の / 8 個までの炭素原子をもつカルボン酸のアシル基でエステル化されたヒドロキシ基またはメルカプト基であるかあるいはハロゲン原子であり、 R_1 は飽和または不飽和の場合によつては置換された脂肪族、脂環式、脂環式-脂肪族、芳香族または芳香脂肪族の / 8 個まで好ましくは / 0 個までの炭素原子をもつ炭化水素残基であるか、または場合によつては置換されている複素環式または複素環式低級アルキル基でこれらの基は / 0 個までの炭素原子および酸素、硫黄および（または）いかなりの各原子群から環状原子 4 個までをもつものとし、そして場合によつては官能性に変えられているカルボキシル基をも含み、そして場合によつて存在する置換基は場合によつて官能性に変えられたカルボキシル基、ニトロ基、また該場合によつて置換されて

いるアミノ基であり、あるいは R_1 は場合によつて置換されている脂肪族、脂環式、脂環式-脂肪族、芳香族または芳香脂肪族の / 8 個までことに / 0 個までの炭素原子をもつ炭化水素残基もしくは複素環式残基によつてエーテル化されたメルカプト基でありそして $-O(=O)-R_2$ は場合によつては塩の形で存在するかあるいは生化学的条件下で分岐可能なエステル化されたカルボキシル基である前項(1)に記載の式(1)の化合物。

(3) $-O(=O)-R_2$ が保護されたカルボキシル基である前項(1)に記載の式(1)の化合物。

(4) 式(1)において R_2 が低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、塩の形で存在するヒドロキシスルホニルオキシ低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、フェニルオキシ基、ハロゲン原子、アミノ基またはシアン基で置換された低級アルカノイルオキシ基、フェニル低級アルカノイルオキシ基またはヒドロキシ基も

しくはアミノ基で置換されたフェニル低級アルカノイルオキシ基であり、 R_1 は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環式チオ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、ジ-低級アルキルアミノ低級アルキル基または塩の形で存在するスルホ低級アルキル基の置換した 5 員環の芳香族ジアザ基、トリアザ基、テトラアザ基、テアザ基、テアジアザ基、チアトリアザ基、オキサアザ基またはオキサジアザ-複素環式残基であり、そしてまたアミノ低級アルキル基、アシルアミノ低級アルキル基（ここでアシル基は低級アルカノイル基またはアミノ保護基として使われる置換されたオキサカルボニル基である）、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、アミノフェニル基、フリール基、チエニル基、ピリジル基、低級アルキルチオ基、アミノ基かモ

ノ-またはジ-低級アルキルアミノ基もしくは低級アルカノイルアミノ基で置換された低級アルキルチオ基あるいは低級アルケニルチオ基であるかまたは場合によつては低級アルキル基、スルホ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基もしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基で置換されたテトラアザリルチオまたはチアジアザリルチオ基であり、そして R_2 はヒドロキシ基、場合によつては α -多分枝された低級アルコキシ基、2-ハロゲン低級アルコキシ基、フェナシロキシ基、場合によつては低級アルコキシ基および（または）ニトロ基の置換した / 1-3 個のフェニル残基をもつ / -フェニル低級アルコキシ基、アセトニルオキシ基、2-シアントキシ基、2-トリ低級アルキルシリルエトキシ基、低級アルカノイルオキシメトキシ基、 α -アミノ低級アルカノイルオキシメトキシ基、フタリジルオキシ基、ペンタクロルフエニルオキシ基、トリ低級アルキルシリルオキシ基または低級アルケニルオキシ基である前項(1)に記載の式(1)の化合物ならびにこ

のような化合物と塩形成基との塩。

(5) 式(1)において R_2 が低級アルキル基、 β -ヒドロキシ低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、フェノキシ低級アルカノイルオキシ基または低級アルコキシ基であり、そして R_1 は水素原子、低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、アシルアミノ低級アルキル基(ここでアシル基は低級アルカノイル基またはアミノ保護基として使われる置換されたオキシカルボニル基である)、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノ-またはジ-低級アルキルアミノ基または低級アルカノイルアミノ基で置換された低級アルキルチオ基または低級アルケニルチオ基、 β -メチル- β -ヒ-テトラゾール-5-イルチオ基、 β -(2-ジメチルアミノエチル)- β -ヒ-テトラゾール-5-イルチオ基、2-メチル- β 、3、4-チアジアゾール-5-イルチオ基または β 、3、4-チアジアゾール-2-イルチオ基であり、そしてこの場合低級アルキル基、低級アルケニル基および低級アルカノイル基は4個までの炭素原子を含む前項(1)に

(5R, 6R)-2-メチル-6-フェノキシアセトキシ-2-ペネム-3-カルボン酸、

2-(エチルアミノエチルチオ)-6-エチル-2-ペネム-3-カルボン酸(ラセミ体のシス化合物)、

2-(エチルアミノエチルチオ)-6-エチル-2-ペネム-3-カルボン酸(ラセミ体のトランス化合物)、

6-エチル-2-(3-アミノプロピル)-2-ペネム-3-カルボン酸(ラセミ体のシス-トランス化合物)、

(6R, 5R)-2-(2-アミノエチルチオ)-6-メトキシ-2-ペネム-3-カルボン酸および

(6R, 5R)-2-(3-アミノプロピル)-6-メトキシ-2-ペネム-3-カルボン酸。

(8) 前項(1)~(7)に記載の化合物の医薬的に使用可能な塩。

(9) 前項(1)~(8)に記載の化合物の1つを含む医薬製剤。

記載の式(1)の化合物、中性、塩基性または生理学的条件下で分裂することができるエステルならびにこれらの化合物の塩形成基との塩。

(6) 前項(1)~(5)に記載の式(1)の(5R)-化合物。

(7) 前項(1)に記載の2, 6-ジメチル-2-ペネム-3-カルボン酸(ラセミ体のシス-トランス混合物)、

2, 6-ジメチル-2-ペネム-3-カルボン酸ナトリウム塩(ラセミ体のシス-トランス混合物)、

2, 6-ジメチル-2-ペネム-3-カルボン酸(ラセミ体のトランス化合物)、

2-メチル-6-イソプロピル-2-ペネム-3-カルボン酸(ラセミ体のトランス化合物)、

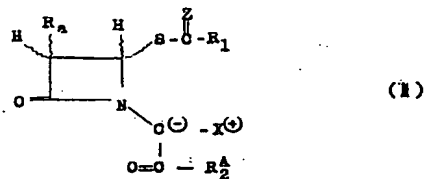
2-メチル-6-ベンジル-2-ペネム-3-カルボン酸(ラセミ体のトランス化合物)、

2-エチルチオ-6-イソプロピル-2-ペネム-3-カルボン酸(ラセミ体のトランス化合物)、

(5R, 6R)-2-メチル-6-メトキシ-2-ペネム-3-カルボン酸、

(10) 前項(1)~(9)に記載の物質および物質の混合物を微生物の防除に適用すること。

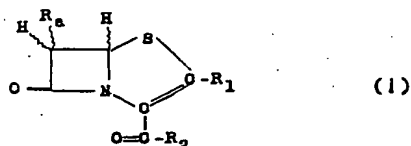
(11) 式



(式中の R_1 は炭素原子を介して塩炭素原子と結合している有機残基であるか、遊離か、エーテル化またはエステル化されたヒドロキシ基もしくはメルカプト基あるいはハロゲン原子であり、 R_2 は水素原子であるか、炭素原子を介して塩炭素原子と結合している有機残基またはエーテル化されたメルカプト基であり、そして R_2^A は保護されたカルボキシル基を形成する残基であり、そしてこの場合これらの残基中の官能性基は、好ましくは保護された形で存在するものとし、Zは銀炭素原子または銅原子であり、そしてここで X^+ は3重置換されたホスホニオ基または2重エステ

ル化されたホスホノ基のいずれかをカチオンと共に意味する)

て扱われるイリド化合物を閉鎖させ、そして所望または必要により得られた式(1)の化合物において式 $-O(=O)-R_2$ の保護されたカルボキシル基を遊離のまたは他の保護されたカルボキシル基に変え、そして(または)所望ならば得られた式(1)の化合物において定域内で基 R_2 および(または) R_1 を他の基 R_2 および(または) R_1 に変え、そして(または)所望ならば得られた化合物を塩形成基で塩に変えるかまたは得られた塩を遊離化合物もしくは他の塩に変え、そして(または)所望ならば得られた異性体化合物の混合物を個々の異性体に分割することを特徴とする、式

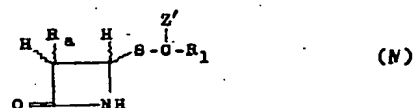


(式中の R_a と R_1 は前記の意味をもち、 R_2 はヒ

ドロキシル基であるかまたはカルボニル基 $-C(=O)-$ としつつに保護されたカルボキシル基を形成する残基 R_2 を意味する)

て扱われる 2-ペネム-3-カルボン酸化合物ならびにこれらの化合物の塩形成基との塩の製法。

03 式



(式中の R_a は炭素原子を介して環炭素原子と結合している有機残基であるか、遊離か、エーテル化またはエステル化されたヒドロキシル基もしくはメルカプト基あるいはハロゲン原子であり、 R_1 は水素原子であるか、炭素原子を介して環炭素原子と結合している有機残基であるかまたはエーテル化されたメルカプト基であり、そして Z' は酸素原子、いかり原子または場合によつては1個または2個の置換基をもつメチリデン基である)で扱われそしてラセミ体または光学活性の形に

ある化合物。

03 前項02に記載の

4-アセチルチオ-3-メチル-2-オキソ-アゼチジン(ラセミ体のシス-化合物)、

4-アセチルチオ-3-メチル-2-オキソ-アゼチジン(ラセミ体のトランス-化合物)、

4-アセチルチオ-3-イソプロピル-2-オキソ-アゼチジン(ラセミ体のトランス-化合物)

4-アセチルチオ-3-ペンジル-2-オキソ-アゼチジン(ラセミ体のトランス-化合物)

4-エチルチオ-チオカルボニルチオ-3-イソプロピル-2-オキソ-アゼチジン(ラセミ体のトランス-化合物)、

(3B, 4R)-4-アセチルチオ-3-メトキシ-2-オキソ-アゼチジン、

(3B, 4R)-4-アセチルチオ-3-フェノキシアセトキシ-2-オキソ-アゼチジン、

(3B, 4R)-4-アセチルチオ-3-メトキシ-2-オキソ-アゼチジン、

3-エチル-4-(4-p-ニトロベンジルオキ

シカルボニルアミノブチリルチオ)-2-オキソ-アゼチジン(ラセミ体のシス、トランス-化合物)、

(3B, 4R)-4-(2-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチルチオ-チオ-カルボニルチオ)-3-メトキシ-2-オキソ-アゼチジンおよび

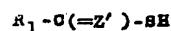
(3B, 4R)-4-(4-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノブチリルチオ)-3-メトキシ-2-オキソ-アゼチジン。

04 式

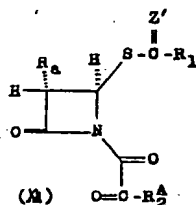


(式中の W は疎基脱離性基であり、 R_a は炭素原子を介して環炭素原子と結合している有機残基であるか、遊離か、エーテル化またはエステル化されたヒドロキシル基もしくはメルカプト基あるいはハロゲン原子である)

て扱われる4-W-アゼチジノンを式



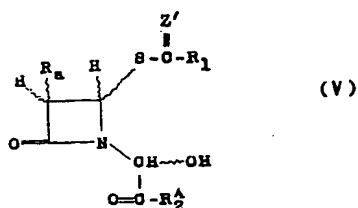
(式中の R_1 は水素原子であるか、炭素原子を介して炭素原子と結合している有機残基またはエーテル化されたメルカプト基であり、そして Z' は酸素原子、いかり原子または場合によつては1個または2個の置換基をもつメチリデン基である)で扱われるメルカプト化合物またはその塩で処理し、所望によつては得られた異性体混合物を個々の異性体に分割するか、または式



(式中の R_2^A はカルボニル基 $-O(=O)-$ といつしよて保護されたカルボキシル基を意味し、 R_A, R_1 お

(式中の R_A, R_1 および Z' は前記の意味をもつ)で扱われる化合物をラセミ体または光学活性の形で作る方法。

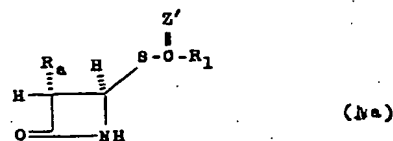
00 式



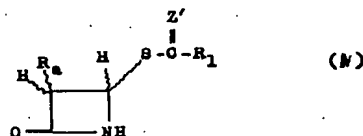
(式中の R_A は炭素原子を介して炭素原子と結合している有機残基であるか、遊離か、エーテル化またはエステル化されたヒドロキシル基もしくはメルカプト基あるいはハロゲン原子であり、 R_1 は水素原子であるか、炭素原子を介して炭素原子と結合している有機残基であるかまたはエーテル化されたメルカプト基であり、そして Z' は酸素原子、いかり原子または場合によつては1個または2個の置換基をもつメチリデン基であり、そして R_2^A はカルボニル基 $-O(=O)-$ といつしよに

および Z' は前記の意味をもつ)

で扱われる化合物を加熱分解することによつて式



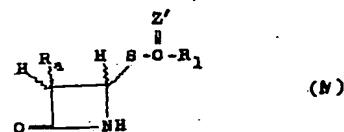
(式中の R_A, R_1 および Z' は前記の意味をもつ)で扱われる光学活性な(3B, 4B)-化合物を作り、そして所望により得られた化合物において R_A または R_1 を他の基 R_A または R_1 に変え、そして(または)所望の場合には場合によつては置換されているメチリデン基 Z' をオキソ基 Z に変えることを特徴とする、式



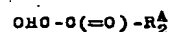
保護されたカルボキシル基である)

で扱われそしてラセミ体または光学活性の形にある化合物。

00 式

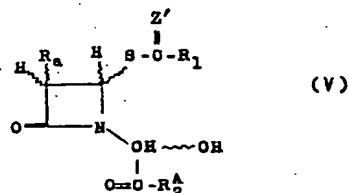


(式中の R_A は炭素原子を介して炭素原子と結合している有機残基であるか、遊離か、エーテル化またはエステル化されたヒドロキシル基もしくはメルカプト基あるいはハロゲン原子であり、 R_1 は水素原子であるか、炭素原子を介して炭素原子と結合している有機残基であるかまたはエーテル化されたメルカプト基であり、そして Z' は酸素原子、いかり原子または場合によつては1個または2個の置換基をもつメチリデン基である)で扱われる化合物を式



(式中の R_2^A はカルボニル基 $-O(=O)-$ といつしよに保護されたカルボキシル基を意味する)

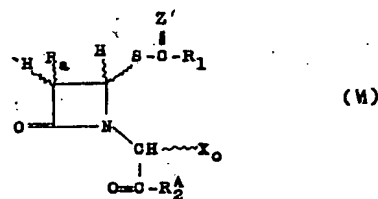
で表わされるグリオキシル酸化合物または適当なその誘導体と反応させ、そして所望により得られた異性体混合物を個々の異性体に分割し、そして(または) R_1 もしくは所望により得られた化合物において基 R_1 を他の基 R_2 または R_1 に変え、そして(または)所望により置換されているメチリデン基 Z' をオキソ基 Z に変えることを特徴とする、式



(式中の R_A , R_1 , Z' および R_2^A は前記の意味をもつ)

で表わされる化合物のラセミ体または光学活性体の製法。

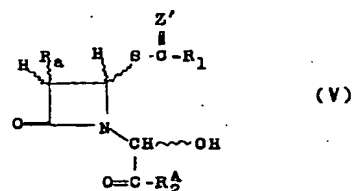
07 式



(式中の R_A は炭素原子を介して環炭素原子に結合している有機残基であるか、遊離か、エーテル化またはエステル化されたヒドロキシル基もしくはメルカプト基あるいはハロゲン原子であり、 R_1 は水素原子であるか、炭素原子を介して環炭素原子に結合している有機残基であるかまたはエーテル化されたメルカプト基であり、 Z' は酸素原子、イカリ原子または場合によつては1個もしくは2個の置換基をもつメチリデン基であり、そして R_2^A はカルボニル基 $-O(=O)-$ といつしよに保護されたカルボキシル基を表わす)

で表わされそしてラセミ体かまたは光学活性の形にある化合物。

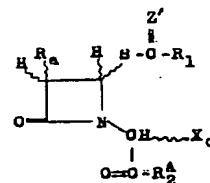
08 式



(式中の R_A は炭素原子を介して環炭素原子と結合している有機残基であるか、遊離か、エーテル化またはエステル化されたヒドロキシル基もしくはメルカプト基あるいはハロゲン原子であり、 R_1 は水素原子であるか、炭素原子を介して環炭素原子と結合している有機残基であるかまたはエーテル化されたメルカプト基であり、 Z' は酸素原子、イカリ原子または場合によつては1個もしくは2個の置換基をもつメチリデン基であり、そして R_2^A はカルボニル基 $-O(=O)-$ といつしよに保護されたカルボキシル基を表わす)

で表わされる化合物において第2ヒドロキシル基を反応性のエステル化されたヒドロキシル基に変

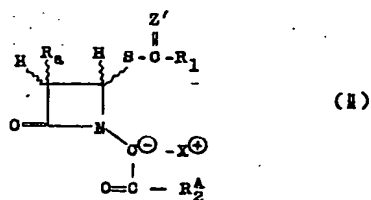
え、そして所望により得られた異性体混合物を個々の異性体に分割し、そして(または)所望により得られた化合物において基 R_A または R_1 を他の基 R_2 または R_1 に変え、そして(または)所望により場合により置換されているメチリデン基 Z' をオキソ基 Z に変えることを特徴とする、式



(式中の R_A , R_1 , Z' および R_2^A は前記の意味をもち、 X_0 は反応性のエステル化されたヒドロキシル基である)

で表わされる化合物のラセミ体または光学活性体の製法。

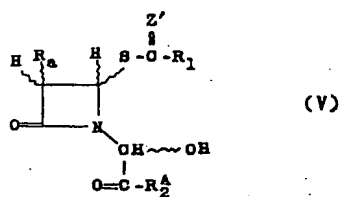
09 式



(式中の R_a は炭素原子を介して炭素原子と結合している有機残基であるか、遊離か、エーテル化またはエステル化されたヒドロキシル基もしくはメルカプト基あるいはハロゲン原子であり、 R_1 は水素原子であるか、炭素原子を介して炭素原子に結合している有機残基であるかまたはエーテル化されたメルカプト基であり、 Z' は酸素原子、硫黄原子または場合によつては/個または2個の置換基をもつメチリデン基であり、そして R_2^A はカルボニル基 $-O(=O)-$ といつしよに保護されたカルボキシル基であり、そして X^+ は3重置換されたホスホニオ基または2重エステル化されたホスホノ基のいずれかをカチオンといつしよに表わす)

酸されたカルボキシル基を表わす)

て表わされる化合物を適当なホスピン化合物または適当な亜りん酸塩化合物で処理するか、あるいは式

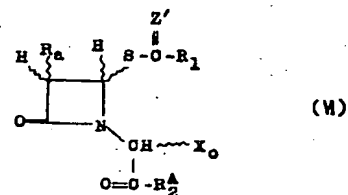


(式中の R_a , R_1 , Z' および R_2^A は前記の意味をもつ)

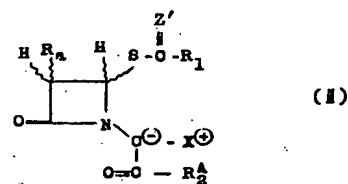
て表わされる化合物を四塩化炭素およびホスピンで処理し、そして所望により得られた化合物において、基 R_a または R_1 を他の基 R_a または R_1 に変え、そして(または)所望により場合によつては置換されているメチリデン基 Z' をオキソ基 Z に変えることを特徴とする、式

て表わされそしてラセミ体または光学活性の形にある化合物。

例 式



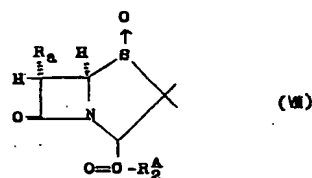
(式中の X_0 は反応性のエステル化されたヒドロキシル基であり、 R_a は炭素原子を介して炭素原子と結合している有機残基であるか、遊離か、エーテル化またはエステル化されたヒドロキシル基もしくはメルカプト基あるいはハロゲン原子であり、 R_1 は水素原子であるか、炭素原子を介して炭素原子に結合している有機残基であるかまたはエーテル化されたメルカプト基であり、 Z' は酸素原子、硫黄原子または場合によつては/個または2個の置換基をもつメチリデン基であり、そして R_2^A はカルボニル基 $-O(=O)-$ といつしよに保



(式中の R_a , R_1 , Z' および R_2^A は前記の意味を持ち、そして X^+ は3重置換されたホスホニオ基または2重エステル化されたホスホノ基をカチオンと共に意味する)

て表わされそしてラセミ体または光学活性の形にある化合物の製法。

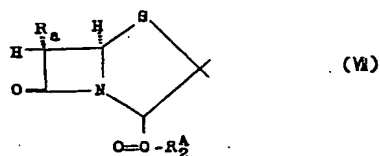
例 式



(式中の R_a は炭素原子を介して炭素原子と結

合している有機残基であるか、遊離か、エーテル化またはエステル化されたヒドロキシル基もしくはメルカプト基あるいはハロゲン原子であり、そして R_2^A はカルボニル基 $-O(=O)-$ といふしよに保護されたカルボキシル基を形成する) で表わされる化合物。

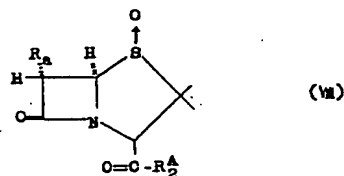
(2) 式



(式中の R_A は炭素原子を介して環炭素原子に結合している有機残基であるか、遊離か、エーテル化またはエステル化されたヒドロキシル基もしくはメルカプト基あるいはハロゲン原子であり、そして R_2^A はカルボニル基 $-O(=O)-$ といふしよに保護されたカルボキシル基を形成する) で表わされるペニシラン酸化合物を / - 位置で酸化しそして所望により得られた化合物において R_A を他の基 R_A に変えることを特徴とする式

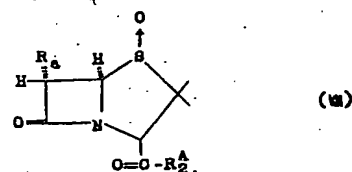
の環炭素原子および場合によつてはさらに / 個の環炭素原子をもつ、場合によつては置換されている芳香族性の複素環式残基であり、そしてこの残基は環炭素原子と 2 重結合によつて結合しているこの残基の環炭素原子と共にチオ基 $-S-$ に結合しており、そして R_2^A はカルボニル基 $-O(=O)-$ といふしよに保護されたカルボキシル基を表わす) で表わされる化合物。

(2) 式



(式中の R_A は低級アルキル基であるか、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基または低級アルカノイルオキシ基で置換された低級アルキル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基であるか、フェニルオキシ基で置換さ

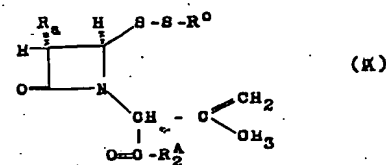
R_A を他の基 R_A に変えることを特徴とする式



(式中の R_A および R_2^A は前記の意味をもつ)

で表わされる化合物の製造。

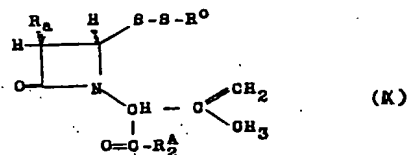
(2) 式



(式中の R_A は炭素原子を介して環炭素原子に結合している有機残基であるか、遊離か、エーテル化またはエステル化されたヒドロキシル基もしくはメルカプト基あるいはハロゲン原子であり、そして R^0 は / 5 個までの炭素原子と少くとも / 個

れた低級アルカノイルオキシ基、フェニル低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシル基またはアミノ基で置換されたフェニル低級アルカノイルオキシ基またはハロゲン原子であり、 R_2^A はカルボニル基 $-O(=O)-$ といふしよに保護されたカルボキシル基を表わす)

で表わされる化合物をメルカプト化合物 R^0-SH で処理し、そして所望により得られた化合物において R_A を他の基 R_A に変えることを特徴とする、式

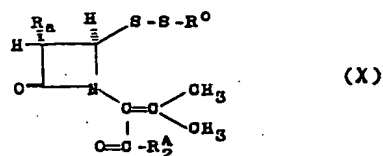


(式中の R_A と R_2^A とは前記の意味をもち、そして R^0 は / 5 個までの炭素原子と少くとも / 個の環炭素原子および場合によつてはさらに / 個の環炭素原子をもつ、場合によつては置換されている芳香族性の複素環式残基であり、そしてこの残基は

環炭素原子と2重結合によつて結合しているこの残基の環炭素原子と共にチオ基 -S- に結合している)

で表わされる化合物の製法。

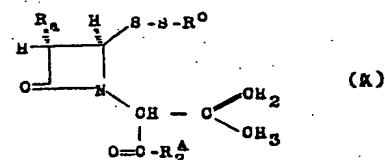
例 式



(式中の R_a は炭素原子を介して環炭素原子と結合している有機残基であるか、遊離か、エーテル化またはエステル化されたヒドロキシル基もしくはメルカプト基あるいはハロゲン原子であり、 R^0 は15個までの炭素原子と少くとも1個の環炭素原子および場合によつてはさらに1個の環炭素原子をもつ、場合によつては置換されている芳香族性の複素環式残基であり、そしてこの残基は環炭素原子と2重結合によつて結合しているこの残基の環炭素原子と共にチオ基 -S- に結合しており、

そして R_2^A はカルボニル基 $-C(=O)-$ といつしよに保護されたカルボキシル基を被わす)で表わされる化合物。

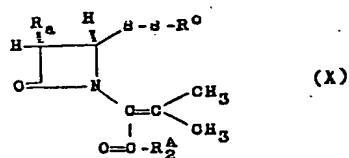
例 式



(式中の R_a は炭素原子を介して環炭素原子に結合している有機残基であるか、遊離か、エーテル化またはエステル化されたヒドロキシル基もしくはメルカプト基あるいはハロゲン原子であり、 R^0 は15個までの炭素原子と少くとも1個の環炭素原子および場合によつてはさらに1個の環炭素原子をもつ、場合によつては置換されている芳香族性の複素環式残基であり、そしてこの残基は環炭素原子と2重結合によつて結合しているこの残基の環炭素原子と共にチオ基 -S- に結合しており、そして R_2^A はカルボニル基 $-C(=O)-$ といつしよに

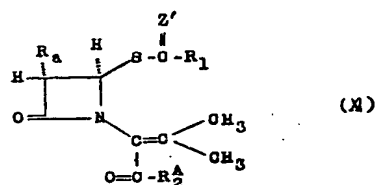
保護されたカルボキシル基を被わす)

で表わされる3-メチレン-酪酸化合物を適当な塩基性剤で処理することによつて異性化し、そして所望によつて、得られた化合物において基 R_a を他の基 R_b に変えることを特徴とする、式



(式中の R_a , R^0 および R_2^A は前記の意味をもつ)で表わされる化合物の製法。

例 式

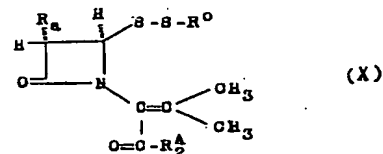


(式中の R_a は炭素原子を介して環炭素原子に結

合している有機残基であるか、遊離か、エーテル化またはエステル化されたヒドロキシル基もしくはメルカプト基あるいはハロゲン原子であり、 R_1 は水素原子であるか、炭素原子を介して環炭素原子に結合している有機残基またはエーテル化されたメルカプト基であり、 Z' は炭素原子、いかり原子または場合によつては1個もしくは2個の置換基をもつメチリデン基でありそして R_2^A はカルボニル基 $-C(=O)-$ といつしよに保護されたカルボキシル基を被わす)

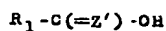
で表わされる化合物。

例 式



(式中の R_a は炭素原子を介して環炭素原子と結合している有機残基であるか、遊離か、エーテル化またはエステル化されたヒドロキシル基もしくは

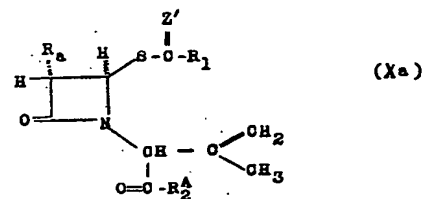
はメルカプト基あるいはハロゲン原子であり、 R_2^A はカルボニル基 $-C(=O)-$ といつしよに保護されたカルボキシル基を表わし、そして R^0 は1個までの炭素原子と少くとも1個の塩基性原子および場合によつてはさらに1個の塩基性原子をもつ、場合によつては置換されている芳香族性の複素環式残基であり、そしてこの残基は塩基性原子と2重結合によつて結合しているこの残基の塩基性原子と共にチオ基 $-S-$ に結合している)で表わされる化合物を適当な還元剤で処理しそして同時にまたはその後式



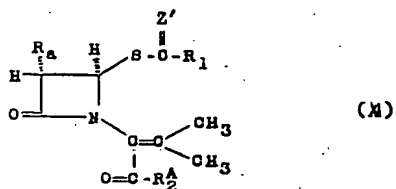
(式中の R_1 は水素原子であるか、炭素原子を介して塩基性原子に結合している有機残基であるかまたはエーテル化されたメルカプト基であり、そして Z' は酸素原子、硫黄原子または場合によつては1個もしくは2個の置換基 Y をもつメチリデン基である)。

で表わされるカルボン酸のアシル化誘導体でまた

は Z' が場合によつては Y によつて置換されたメチリデン基であるときには式 $R_1-C(=O)-Y$ のアルキンと反応させるか、あるいは式



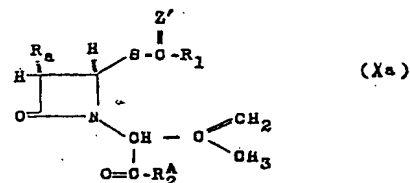
(式中の R_a , Z' および R_2^A は前記の意味をもつ)で表わされる化合物を適当な塩基性剤で処理することによつて異性化し、そして所望により得られた化合物において基 R_a または R_1 を他の基 R_a または R_1 に変え、そして(または)所望によつて場合によつては置換されているメチリデン基 Z' をオキソ基 $=O$ に変えることを特徴とする、式



(式中の R_a , Z' , R_1 および R_2^A は前記の意味をもつ)

で表わされる化合物の製法。

例 式

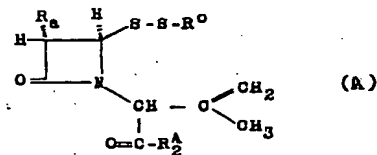


(式中の R_a は炭素原子を介して塩基性原子に結合している有機残基であるか、遊離か、エーテル化またはエステル化されたヒドロキシル基もしくはメルカプト基あるいはハロゲン原子であり、 R_1

は水素原子であるか炭素原子を介して塩基性原子に結合している有機残基またはエーテル化されたメルカプト基であり、 Z' は酸素原子、硫黄原子または場合によつては1個もしくは2個の置換基 Y をもつメチリデン基でありそして R_2^A はカルボニル基 $-C(=O)-$ といつしよに保護されたカルボキシル基を表わす)

で表わされる化合物。

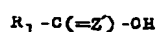
例 式



(式中の R_a は炭素原子を介して塩基性原子と結合している有機残基であるか、遊離か、エーテル化またはエステル化されたヒドロキシル基もしくはメルカプト基あるいはハロゲン原子であり、 R^0 は1個までの炭素原子と少くとも1個の塩基性原子および場合によつてはさらに1個の塩基性原子

子をもつ、場合によつては置換されている芳香族性の複素環式残基であり、そしてこの残基は環素原子と2重結合によつて結合しているこの残基の環炭素原子と共にチオ基-S-に結合しており、そして R_2^A はカルボニル基 $-O(=O)-$ といつしよに保護されたカルボキシル基を表わす)

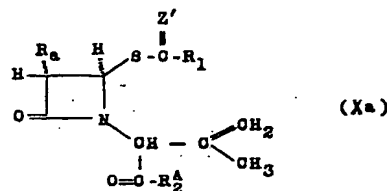
で表わされる化合物を適当な還元剤で処理しそして同時にまたは後に式



(式中の R_1 は水素原子であるか、炭素原子を介して環炭素原子に結合している有機残基またはエーテル化されたメルカプト基であり、そして Z' は酸素原子、いかり原子または場合によつては1個もしくは2個の置換基 Y をもつメチリデン基である)

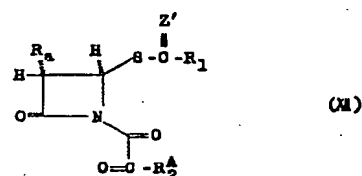
で表わされるカルボン酸のアシル化誘導体と反応させるかまたは Z' が場合によつては Y で置換されたメチリデン基であるときには、式 $R_1-O-O-Y$ のアルケンと反応させ、そして所望により得られた

化合物において基 R_a または R_1 を他の基 R_a または R_1 に変え、そして(または)所望により場合によつては置換されているメチリデン基 Z' をオキソ基 Z に変えることを特徴とする、式



(式中の R_a 、 Z' および R_2^A は前記の意味をもつ)で表わされる化合物の製法。

(X) 式

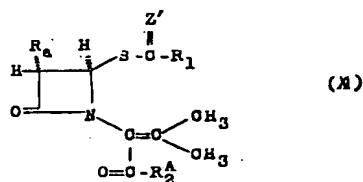


(式中の R_a は炭素原子を介して環炭素原子に結

合している有機残基であるか、遊離か、エーテル化またはエステル化されたヒドロキシル基もしくはメルカプト基あるいはハロゲン原子であり、 R_1 は水素原子であるか、炭素原子を介して環炭素原子に結合した有機残基またはエーテル化されたメルカプト基であり、 Z' は酸素原子、いかり原子または場合によつては1個または2個の置換基 Y をもつメチリデン基でありそして R_2^A はカルボニル基 $-O(=O)-$ といつしよに保護されたカルボキシル基を表わす)

で表わされる化合物。

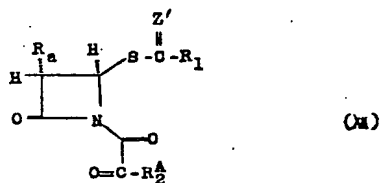
(X) 式



(式中の R_a は炭素原子を介して環炭素原子に結合した有機残基であるか、遊離か、エーテル化ま

たはエステル化されたヒドロキシル基もしくはメルカプト基あるいはハロゲン原子であり、 R_1 は水素原子であるか、炭素原子を介して環炭素原子に結合している有機残基であるかまたはエーテル化されたメルカプト基であり、 Z' は酸素原子、いかり原子または場合によつては1個または2個の置換基 Y をもつメチリデン基であり、そして R_2^A はカルボニル基 $-O(=O)-$ といつしよに保護されたカルボキシル基であらわす)

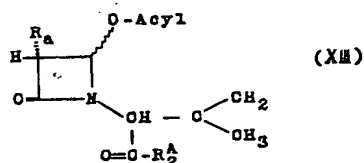
で表わされる化合物をオゾン化しそして生成したオゾニドを遊元的にオキソ基に分解し、そして所望により得られた化合物において基 R_a または R_1 を他の基 R_a または R_1 に変え、そして(または)所望により場合によつては置換されているメチリデン基 Z' をオキソ基 Z に変えることを特徴とする、式



(式中の R_A 、 R_2^A 、 R_1 および Z' は前記の意味をもつ)

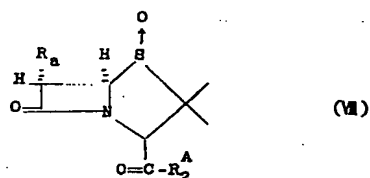
で表わされる化合物の製法。

(3) 式



(式中の R_A は炭素原子を介して環炭素原子に結合した有機残基であるか、遊離か、エーテル化またはエステル化されたヒドロキシル基もしくはメルカプト基あるいはハロゲン原子であり、Acyl は有機カルボン酸のアシル残基であり、そして R_2^A

(4) 式



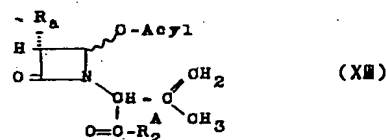
(式中の R_A は炭素原子を介して環炭素原子に結合した有機残基であるか、遊離か、エーテル化またはエステル化されたヒドロキシル基もしくはメルカプト基あるいはハロゲン原子であり、そして R_2^A はカルボニル基 $-C(=O)-$ といつしよに保護されたカルボキシル基を表わす)

で表わされるペニシラン酸化合物のノ-オキシドを強りん酸トリ低級アルキルエステルの存在下に有機カルボン酸 Acyl-OH で処理し、そして所望により得られた化合物において基 R_A を他の基 R_A に変え、そして(または)得られたシス、トランス-化合物からシス-および(または)トランス-

はカルボニル基 $-C(=O)-$ といつしよに保護されたカルボキシル基を表わす)

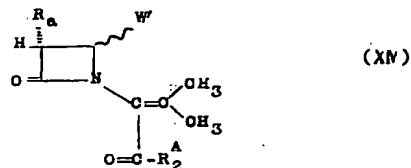
で表わされ、そしてシス、トランス-型シス-型またはトランス-型にあるこの化合物。

化合物を分割することの特徴とする、式



(式中の R_A および R_2^A は前記の意味をもち、そして Acyl は有機カルボン酸のアシル残基である)で表わされ、シス、トランス-型、シス-型またはトランス-型にあるこの化合物の製法。

(5) 式

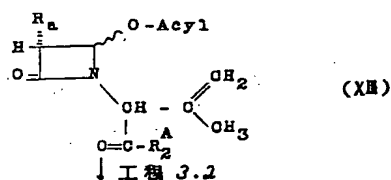


(式中の R_A は炭素原子を介して環炭素原子に結合した有機残基であるか、遊離か、エーテル化ま

たはエステル化されたヒドロキシル基もしくはメルカプト基あるいはハロゲン原子であり、 W' はアシルオキシ基であり（ここでアシル基は有機カルボン酸のアシル残基である）、そして R_2^A はカルボニル基 $-C(=O)-$ とつしよに保護されたカルボキシル基を表す）

で表わされ、そしてシス、トランス-型、シス-型またはトランス-型にあるこの化合物。

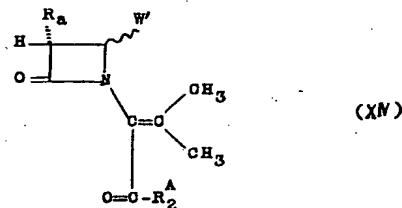
(39) 式



（式中の R_A は炭素原子を介して環炭素原子に結合した有機残基であるか、遊離か、エーテル化またはエステル化されたヒドロキシル基もしくはメルカプト基あるいはハロゲン原子であり、Acyl

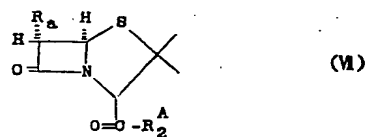
は有機カルボン酸のアシル残基でありそして R_2^A はカルボニル基 $-C(=O)-$ とつしよに保護されたカルボ

で表わされる化合物を適当な塩基性剤で処理することによつて異性化し、そして所望により得られた化合物において基 R_A を他の基 R_B に変え、そして（または）所望により得られたシス、トランス-化合物からシス-化合物および（または）トランス-化合物を分割することとを特徴とする、式



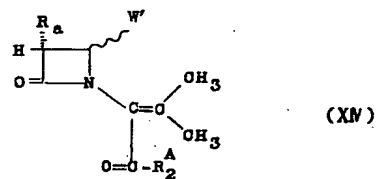
（式中の R_A 、 W' および R_2^A は前記の意味をもつ）で表わされそしてシス、トランス-型、シス-型またはトランス-型にあるこの化合物の製法。

(40) 式



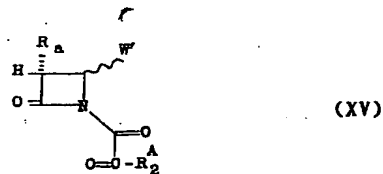
（式中の R_A は炭素原子を介して環炭素原子と結合した有機残基であるか、遊離か、エーテル化またはエステル化されたヒドロキシル基もしくはメルカプト基あるいはハロゲン原子であり、そして R_2^A はカルボニル基 $-C(=O)-$ とつしよに保護されたカルボキシル基を表す）

で表わされるペニシラン酸化合物を正のハロゲンイオンを与えるハロゲン化剤で処理しそして必要ならば場合によつては得られる中間生成物を塩基で処理し、そして所望により得られた化合物において基 R_A を他の基 R_B に変え、そして（または）得られたシス、トランス-化合物からシス-化合物および（または）トランス-化合物を分割することとを特徴とする、式



（式中の R_A 、 W' および R_2^A は前記の意味をもつ）で表わされそしてシス、トランス-型、シス-型またはトランス-型にあるこの化合物の製法。

(41) 式

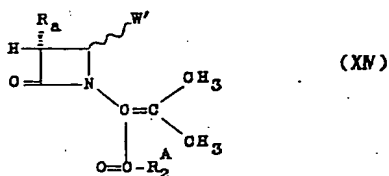


（式中の R_A は炭素原子を介して環炭素原子に結合した有機残基であるか、遊離か、エーテル化またはエステル化されたヒドロキシル基もしくはメ

メルカプト基あるいはハロゲン原子であり、 W' はハロゲン原子またはアシルオキシ基（ここでアシル基は有機カルボン酸のアシル残基である）であり、そして R_2^A はカルボニル基 $-O(=O)-$ といつしよに保護されたカルボキシル基を表わす）

で表わされそしてシス、トランス-型、シス-型またはトランス-型にあるこの化合物。

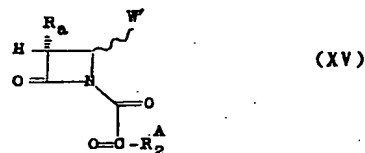
(39) 式



（式中の R_A は炭素原子を介して環炭素原子に結合した有機残基であるか、遊離か、エーテル化またはエステル化されたヒドロキシル基もしくはメルカプト基あるいはハロゲン原子であり、 W' はハロゲン原子またはアシルオキシ基（ここでアシル基は有機カルボン酸のアシル残基である）であり、

そして R_2^A はカルボニル基 $-O(=O)-$ といつしよに保護されたカルボキシル基を表わす）

で表わされる化合物をオゾン化しそして生成したオゾンニドを還元的にオキシ基に分裂し、そして所望により得られた化合物において基 R_A を他の基 R_B に変え、そして（または）所望により得られたシス、トランス-化合物からシス-化合物および（または）トランス-化合物を分割することを特徴とする、式



（式中の R_A 、 W' および R_2^A は前記の意味をもつ）で表わされそしてシス、トランス-型、シス-型またはトランス-型にあるこの化合物の製造。

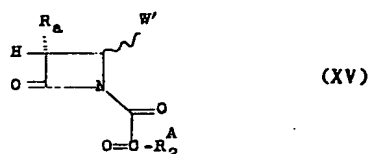
(40) 式



（式中の R_A は炭素原子を介して環炭素原子に結合した有機残基であるか、遊離か、エーテル化またはエステル化されたヒドロキシル基もしくはメルカプト基あるいはハロゲン原子であり、そして W は硫核脱離性基である）

で表わされそしてシス、トランス-型、シス-型またはトランス-型にあるこの化合物。

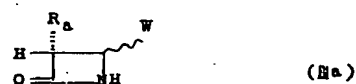
(41) 式



（式中の R_A は炭素原子を介して環炭素原子に結合した有機残基であるか、遊離か、エーテル化またはエステル化されたヒドロキシル基もしくはメ

ルカプト基あるいはハロゲン原子であり、そして W' はハロゲン原子であるかまたはアシルオキシ基でありそして R_2^A はカルボニル基 $-O(=O)-$ といつしよに保護されたカルボキシル基を表わす）

で表わされる化合物を加熱分解し、そして所望により得られた化合物において基 R_A を他の基 R_B に変え、そして（または）所望により基 W' を他の基 W または W （硫核脱離性基）に変え、そして（または）所望により得られたシス-化合物を相当するトランス-化合物に異性化し、そして（または）得られたシス、トランス-化合物からシス-化合物および（または）トランス-化合物を分割することを特徴とする、式



（式中の R_A は前記の意味をもちそして W は硫核脱離性基である）

で表わされ、そしてシス、トランス-型、シス-

型またはトランス-型にあるこの化合物の製法。
 4. 本明細書の説明部または特許請求の範囲中に記載された個々の方法の工程ならびにこれらの方法の工程の2つあるいはそれ以上の組み合わせ。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、3位において置換されている β -ラクタム環を含み、抗生物作用のある新規な2環チアアザ化合物に関する。

ペニシリンの発見により β -ラクタム構造を持つ2環チアアザ化合物が数多く知られるようになった。初期の研究の概観がEdwin H. Flynn著「cephalosporins and Penicillins」、アカデミック・プレス、ニューヨークおよびロンドン(1972)に、より最近の発展がJ. G. Jászberény および T. M. Gu nda: Progr. Med. Chem., Vol. 12, 1975, 395 ~ 477 頁および Peter G. Sammes: Chemical Reviews, 1976, Vol. 76, 161, 113 ~ 115 頁に記載され、そして1976年6月に英国ケンブリッジで開催された化学会のインターナショナル シンポジウムにおいて多くの

著者により記述された〔後出版、J. Elks 著「 β -ラクタム抗生物質の化学における最近の進歩」(Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics)、化学会、パーリントンハウス・ロンドン、1977〕。

6-または7-位にアシルアミノ基を持つ通常のペナム化合物およびセフェム化合物とは別に、これらの位置で置換されていない化合物もまた知られている。例えば3-カルボキシ-2,2-ジメチルペナム(J.P.クレイトン、J.Chem. Soc., 1969, 2123頁)および3-メチル-4-カルボキシ-3-セフェム(K. Kuhlein, Liebigs Ann., 1974, 369頁およびD. Bormann, ibid., 1391頁)である。通常の6 β -アシルアミノ基の代わりに6 α -クロルまたは6 α -ブロム基を持つ3-カルボキシ-2,2-ジメチルペナム化合物がI. McMillan および R. J. Stoodley 著 Tetrahedron Lett. 1205 (1966) および J. Chem. Soc. 02533 (1968) に記載され、そして対応する6 α -ヒドロキシ-、6 α -アセトキシ-および

6 α -フェノキシアセトキシ-2,2-ジメチルペナム-3-カルボキシル酸がD. Hauser および H. P. Bigg, Helv. Chimica Acta 50, 1327 (1967) に記載された。しかしこれらはどれも抗活性、あるいは実質的な抗活性を持っていない。

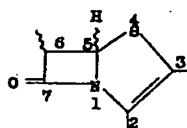
新規2-ペナム環系を含有する、抗活性を持った6-アシルアミノ-2-ペナム-3-カルボキシル酸化合物が独国特許公開第2,655,298号明細書に記載されている。

6位置置換基としてアシルアミノ基以外を持つ2-ペナム化合物はこれまで知られていなかった。

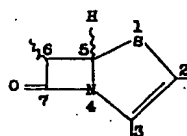
本発明の問題は6位において置換された2-ペナム環系を持つ β -ラクタム環を含有し、ペニシリン感受性のバクテリアおよび抗ペニシリンバクテリアの双方に対して活性のある2環チアアザ化合物を製造することにある。

本発明による新規化合物およびこれに必要な新しい中間体の製造は、他の商業的に重要な化合物に対する研究を遂行する新しい分野を開くものである。

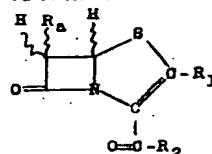
本発明の化合物の環系は、系統的に7-オクソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エンと呼ばれる式



で表わされるものである。簡易化のために、今後これを「2-ペナム」とし、ペニシリン化学において通例の、ペナム由来の次の番号付けを使用する。



本発明は式



(1)

(この式で R_1 は塩の炭素原子に炭素原子で結合している有機基、遊離、エーテル化されたまたはエステル化されたヒドロキシ基、またはメルカプト基またはハロゲン原子であり、 R_2 は水素原子、塩の炭素原子に炭素原子で結合している有機基またはエーテル化されたメルカプト基であり、 R_3 は水酸基であるかまたはカルボニル基 $-C(=O)-$ と一緒になつてカルボキシル基を形成する R_2^A 基である)

で表わされる 2-ペナム-3-カルボキシル酸化合物およびその化合物と塩形成基との塩、これらの化合物の製造方法、前記式 I で表わされる化合物を薬学的成分とともに含む薬学的調合物およびこの新規化合物の好ましくは薬学的調合物の形の薬学的活性物質としてあるいは中間体としての使用に関する。

塩の炭素原子に炭素原子で結合している有機基 R_1 は特に飽和または不飽和の場合によつては置換されていることのある炭素原子 / 8 個まで好ましくは / 10 個までを持つ脂肪族、脂環式、脂環-

脂肪族、芳香族あるいは芳香脂肪族の炭化水素基または炭素原子 / 10 個までと塩素原子、酸素原子および(または)イオウのうちから選んだ複素原子 4 個までを持つ複素環式基または複素環式-低級アルキル基であり、特に置換されていることのある低級アルキル基または低級アルケニル基、場合により官能的に変換されたシクロアルキル基または場合により置換されたシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキル-低級アルキル基、シクロアルキル-低級アルケニル基、シクロアルケニル-低級アルキル基、フェニル基、フェニル-低級アルキル基またはフェニル-低級アルケニル基である。このような基の置換基は例えば場合により官能的に変換された例えば場合によりエーテル化またはエステル化された水酸基またはメルカプト基、例えば水酸基、低級アルコキシ基例えばメトキシ基またはエトキシ基、低級アルカノイルオキシ基例えばアセトキシ基またはプロピオノキシ基、塩の形のヒドロキシルホニルオキシ基、ハロゲン原子例えば塩素原子または臭

素原子、あるいは低級アルキルチオ基例えばメチルチオ基；場合により官能的に変換されたカルボキシル基、例えばカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基例えばメトキシカルボニル基またはエトキシカルボニル基、カルバモイル基あるいはシアノ基；ニトロ基；塩の形のスルホ基、または場合により置換されていることのあるアミノ基例えば低級アルキル基例えばメチル基またはエチル基によつて、あるいはアシル基例えば低級アルカノイル基例えばアセチル基によつて π -置換または σ -置換されたアミノ基または低級アルキレン基例えば / , 4-ブチレンまたは / , 5-ペンチレンによつて σ -置換されたアミノ基である。

低級アルキル基 R_2 は炭素原子 7 個好ましくは 4 個までを持つ例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert.-ブチル基またはペンチル基である。置換されている低級アルキル基 R_3 は特に置換されたメチル基、エチル基またはプロピル基であり、置換基は特に / - 位に、また並びに 2 - あるいは

3 - 位にあり、例えばヒドロキシ-低級アルキル基、例えばヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基またはヒドロキシプロピル基；低級アルコキシ-低級アルキル基、例えば低級アルコキシメチル基、低級アルコキシエチル基または低級アルコキシプロピル基例えばメトキシメチル基、メトキシエチル基またはメトキシプロピル基；低級アルカノイル-低級アルキル基、例えば低級アルカノイルオキシメチル基、低級アルカノイルオキシエチル基または低級アルカノイルオキシプロピル基例えばアセトキシメチル基、プロピオノキシメチル基、アセトキシエチル基、アセトキシプロピル基、のその塩例えばナトリウム塩のようなアルカリ金属塩；またはヒドロキシルホニルオキシ-低級アルキル基、例えばヒドロキシルホニルオキシメチル基、ヒドロキシルホニルオキシエチル基またはヒドロキシルホニルオキシプロピル基、のアンモニウム塩；ハロ-低級アルキル基、例えばハロメチル基、ハロエチル基またはハロプロピル基例えばクロルエチル基またはブロムエチ

ル基またはクロロプロピル基またはブロムプロピル基；低級アルキルチオ-低級アルキル基、例えばメチルチオメチル基、メチルチオエチル基、メチルチオプロピル基またはtert-ブチルチオメチル基；低級アルコキシカルボニル-低級アルキル基、例えば低級アルコキシカルボニルメチル基または低級アルコキシカルボニルエチル基例えばメトキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルメチル基またはエトキシカルボニルエチル基；シアノ-低級アルキル基、例えばシアノメチル基またはシアノエチル基；スルホ-低級アルキル基、例えばスルホメチル基、スルホエチル基またはスルホプロピル基、ここでスルホ基はその塩の形であり、例えばナトリウム塩のようなアルカリ金属塩の形またはアンモニウム塩の形である；あるいは場合により保護されている、例えばアセチル化されていることのあるアミノ-低級アルキル基、例えばアミノメチル基、アミノエチル基またはアミノプロピル基である。

シカルボニル基、ペンタクロルフエノキシカルボニル基、o-, m-, または p-メトキシフエノキシカルボニル基または p-ニトロフエノキシカルボニル基；アミノカルボニル基；または低級アルキル基例えばメチル基またはエチル基によつてモノ-置換またはジ-置換されているアミノカルボニル基のような置換されているアミノカルボニル基である。

シクロアルキル基 R_8 は例えば炭素原子3~7個を持つ例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基またはシクロヘキシル基であり、シクロアルキル低級アルキル基は例えば炭素原子4~7個を持つ例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基またはシクロヘキシルメチル基である。

シクロアルケニル基 R_9 は1つまたは場合により2つのC=C二重結合を持つ相等するシクロアルキル基例えばシクロヘキセニル基例えばシクロヘキセ-1-ニル基またはシクロヘキサジエニル基例えばシクロヘキサ-1,4-ジエニル基であ

低級アルケニル基 R_9 は炭素原子2~7個好ましくは2~4個を持つ例えばビニル基、アリル基2-または3-ブチニル基である。置換されている低級アルケニル基は低級アルキル基と同じ置換基を持つことができる。

場合により官能的に変換されたカルボキシル基 R_8 は遊離のカルボキシル基または例えばエステル化またはアミド化された、 $-O(=O)-R_2$ 基で記載されたカルボキシル基例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基またはtert-, n-ブトキシカルボニル基のような低級アルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基またはジフェニルメトキシカルボニル基のようなアリール低級アルコキシカルボニル基；場合により例えば塩素原子のようなハロゲン原子、メトキシ基のような低級アルコキシ基またはニトロ基によつて置換されていることのあるフエノキシカルボニル基のようなアリールオキシカルボニル基例えばフエノキシカルボニル基、o-, m-, または p-クロルフエノキ

る。

シクロアルキル-低級アルケニル基またはシクロアルキル-低級アルキル基 R_8 は例えばシクロヘキシルビニル基、シクロヘキシルアリル基またはシクロヘキセニルメチル基またはシクロヘキサ-1,4-ジエニルメチル基である。

フエニル基またはフエニル低級アルキル基 R_8 、例えばベンジル基または1-または2-フエニルエチル基は、好ましくは芳香族基であり、メチル基またはエチル基のような低級アルキル基、またはメトキシ基のような低級アルコキシ基、または弗素または塩素のようなハロゲン原子さらにはニトロ基またはアミノ基によつて置換されていることがあり、ここでフエニル低級アルキル基はo-位置で例えば水酸基、ヒドロキシスルホニルオキシ基、カルボキシ基、スルホ基またはアミノ基によつて置換されていることがある。

複素環式基または複素環式低級アルキル基 R_8 において、複素環式基は好ましくは芳香族性を持ち、炭素原子で結合している、例えばピリジル基

例えばビリジル-2基、ビリジル-3基またはビリジル-4基、チエニル基例えばチエニル-2基またはフリル基例えばフリル-2基、あるいは相応するビリジル-低級アルキル基、チエニル低級アルキル基またはフリル低級アルキル基、特にメチル基であり、ここで複素環式低級アルキル基は α -位置で例えば水酸基、ヒドロキシスルホニルオキシ基、カルボキシル基、スルホ基またはアミノ基によつて置換されていることがある。

フェニル基低級アルケニル基または複素環式低級アルケニル基 R_4 は低級アルケニル基例えばフェニルビニル基またはフリルアリル基であり相応する低級アルキル基と同様に置換されている。

フェニル低級アルケニル基、ナフテル低級アルケニル基、ナフテル低級アルケニル基または複素環式低級アルケニル基 R_4 は相応する低級アルキル基と同様に置換された低級アルケニル基例えばフェニルビニル基またはフリルアリール基である。

エーテル化された水酸基 R_4 は炭素原子18個まで特に10個までをもつ置換された脂肪族、

シクロ脂肪族、シクロ脂肪族-脂肪族、芳香族または脂肪族炭化水素である。このような基の置換基としては、場合により官能的に変換された例えば場合によりエーテル化またはエステル化された水酸基またはメルカプト基例えば水酸基、低級アルコキシ基例えばメトキシ基またはエトキシ基、低級アルカノイルオキシ基例えばアセトキシ基またはプロピオニル基、ハロゲン原子例えば塩素原子または臭素原子、または低級アルキルチオ基例えばメチルチオ基または場合により官能的に変換されたカルボキシル基、例えばカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基例えばメトキシカルボニル基またはエトキシカルボニル基、カルバモイル基またはシアノ基、さらにニトロ基または場合により置換されていることのあるアミノ基、例えばメチル基またはエチル基のような低級アルキル基によつて、またはアシル基例えばアセチル基のような低級アルカノイル基によつてモノ-置換またはジ-置換されているアミン基、あるいは低級アルキレン基例えば1,4-ブチレン基または

1,5-ペンテレン基によつてジ-置換されているアミノ基である。

(特に4個)

低級アルコキシ基 R_4 は炭素原子7個までを持つ例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基またはペントキシ基である。置換されている低級アルコキシ基 R_4 は特に置換されているメトキシ基、エトキシ基またはプロポキシ基であり、置換基は1-、2-または3-位に存在し、例えばメトキシメトキシ基、エトキシメトキシ基、メトキシエトキシ基またはメトキシプロポキシ基；低級アルカノイルオキシメトキシ基、低級アルカノイルオキシエトキシ基または低級アルカノイルオキシプロポキシ基例えばアセトキシメトキシ基、アセトキシエトキシ基またはアセトキシプロポキシ基；ハロメトキシ基、ハロエトキシ基またはハロプロポキシ基例えばクロルエトキシ基またはブロムエトキシ基あるいはクロルプロポキシ基またはブロムプロポキシ基；低級アルコキシカルボニルメトキシ基または低級アルコ

キシカルボニルエトキシ基例えばメトキシカルボニルメトキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基またはメトキシカルボニルエトキシ基；シアノメトキシ基、シアノエトキシ基；あるいは場合により保護されていることのあるアミノメトキシ基、アミノエトキシ基またはアミノプロポキシ基である。

シクロアルコキシ基 R_4 は例えば炭素原子3〜7個を持つ、例えばシクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペントキシ基またはシクロヘキシロキシ基である。

シクロアルキル-低級アルコキシ基 R_4 は、例えば炭素原子4〜7個を持つ例えばシクロプロピルメトキシ基、シクロブチルメトキシ基、シクロペンチルメトキシ基またはシクロヘキシルメトキシ基である。

フェノキシ基またはフェニル低級アルコキシ基 R_4 、例えばベンジル-または1-または2-フェニルエトキシ基は好ましくは芳香族基であり、例えばメチル基またはエチル基のような低級アルキ

ル基、メトキシ基のような低級アルコキシ基、弗素原子または塩素原子のようなハロゲン原子、あるいはニトロ基またはアミノ基によつて置換されていることがある。

エステル化された水酸基 R_2 は、炭素原子 1 から 8 個までを持つ、場合により置換されていることのある脂肪族 -、環脂肪族 -、環脂肪族 -、芳香族 - またはアリール脂肪族 - カルボキシ基のアシル基によつてエステル化された水酸基である。そのような基は、特に場合により置換されていることのある低級アルカノイルオキシ基、シクロアルカノイルオキシ基、シクロアルキル - 低級アルカノイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基またはフェニル - 低級アルカノイルオキシ基である。このような基の置換基としては、例えば場合により官能的に変換されている例えばエーテル化またはエステル化されていることのある水酸基またはメルカプト基例えば水酸基、メトキシ基またはエトキシ基のような低級アルコキシ基、フェノキシ基のようなアリールオキシ基、アセトキシ基またはプロピ

オキシ基のようなアルカノイルオキシ基、塩素原子または臭素原子のようなハロゲン原子、メチルチオ基のような低級アルキルチオ基；ニトロ基；あるいは場合により置換されていることのあるアミノ基例えば、メチル基またはエチル基のような低級アルキル基によつてまたはアシル基例えばアセチル基のような低級アルカノイル基によつてモノ置換されているアミノ基または低級アルキレン基例えば 1,4 - ブチレン基または 1,5 - ペンチレン基によつてジ - 置換されているアミノ基である。

低級アルカノイルオキシ基 R_2 は炭素原子 7 個特に 4 個までを持つ例えばホルミロキシ基、アセトキシ基、プロピオキシ基またはブチロキシ基である。置換されている低級アルカノイルオキシ基 R_2 は、特に置換されているアセトキシ基例えばヒドロキシアセトキシ基、メトキシアセトキシ基、フェノキシアセトキシ基、ヘロアセトキシ基例えばクロルアセトキシ基またはブロムアセトキシ基、シアノアセトキシ基または場合により保護されていることのあるグリシロキシ基である。

シクロアルカノイルオキシ基 R_2 は炭素原子 4 から 8 個を持つ、例えばシクロプロピルカルボニルオキシ基、シクロブチルカルボニルオキシ基、シクロペンチルカルボニルオキシ基またはシクロヘキシルカルボニルオキシ基あるいは例えば水酸基またはアミノ基によつて例えば 1 - 位において置換されている相応した基である。

シクロアルキル - 低級アルカノイルオキシ基 R_2 は炭素原子 5 から 8 個を持つ例えばシクロプロピルアセトキシ基、シクロブチルアセトキシ基、シクロヘキシルアセトキシ基またはシクロヘキシルプロピオキシ基あるいは例えば水酸基またはアミノ基によつて例えば 1 - 位において置換されている相応した基である。

ベンゾイルオキシ基またはフェニル低級アルカノイルオキシ基 R_2 、例えばフェニルアセトキシ基は好ましくは芳香族基であり、例えばメチル基またはエチル基のような低級アルキル基によつて、メトキシ基のような低級アルコキシ基によつて、弗素原子または塩素原子のようなハロゲン原子に

よつて、ニトロ基または場合により保護されていることのある水酸基またはアミノ基によつて置換されていることがある。フェニル低級アルカノイルオキシ基において、場合により置換されていることのある例えば保護されていることのある水酸基、または場合により置換されていることのある例えば保護されていることのあるアミノ基が脂肪族部分に特に 2 - 位に存在することがある。

エーテル化されたメルカプト基 R_2 は炭素原子 1 から 8 個特に 10 個までを持つ場合により置換されていることのある脂肪族 -、環脂肪族 -、環脂肪族 -、芳香族 - またはアリール脂肪族 - 炭化水素基であり、特に場合により置換されていることのある、低級アルキルチオ基、シクロアルキルチオ基、シクロアルキル - 低級アルキルチオ基、フェニルチオ基またはフェニル - 低級アルキルチオ基である。このような基の置換基としては、例えば場合により官能的に変換されている例えばエーテル化またはエステル化されていることのある水酸基またはメルカプト基例えば水酸基、メトキ

シ基またはエトキシ基のような低級アルコキシ基、フェノキシ基のようなアリールオキシ基、アセトキシ基またはプロピオノキシ基のようなアルカノイルオキシ基、塩素原子または臭素原子のようなハロゲン原子、メチルチオ基のような低級アルキルチオ基；ニトロ基；あるいは場合により置換されていることのあるアミノ基例えば、メチル基またはエチル基のような低級アルキル基によつてまたはアシル基例えばアセチル基のような低級アルカノイル基によつてモノ-置換またはジ-置換されているアミノ基または低級アルキレン基例えば、4-ブチレン基または1,5-ペンチレン基によつてジ-置換されているアミノ基である。

低級アルキルチオ基 R_2 は炭素原子7個特に4個までを持つ、特にメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、tert.-ブチルチオ基またはペンチルチオ基である。置換されている低級アルキルチオ基 R_2 は特に置換されているメチルチオ基、エチルチオ基またはプロピルチオ基で

あり、置換基は1-, 2-または3-位に存在し、例えばメチキシメチルチオ基、エトキシメチルチオ基、メトキシエチルチオ基またはメトキシプロピルチオ基；低級アルカノイルオキシメチルチオ基、低級アルカノイルオキシエチルチオ基または低級アルカノイルオキシプロピルチオ基例えばアセトキシメチルチオ基、アセトキシエチルチオ基またはアセトキシプロピルチオ基；ハロメチルチオ基、ハロエチルチオ基またはハロプロピルチオ基、例えばクロルエチルチオ基、ブロムエチルチオ基またはクロルプロピルチオ基またはブロムプロピルチオ基；低級アルコキシカルボニルメチルチオ基または低級アルコキシカルボニルエチルチオ基例えばメトキシカルボニルエチルチオ基；シアノメチルチオ基；シアノエチルチオ基；あるいは場合により保護されていることのある例えばN-アシル化されていることのある、アミノメチルチオ基、アミノエチルチオ基またはアミノプロピルチオ基である。

シクロアルキルチオ基 R_2 は例えば炭素原子3

〜7個を持つ例えばシアノプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基またはシクロヘキシルチオ基である。

シクロアルキル-低級アルキルチオ基 R_2 は例えば炭素原子4〜7個を持つ例えばシクロプロピルメチルチオ基、シクロブチルメチルチオ基、シクロペンチルメチルチオ基またはシクロヘキシルメチルチオ基である。

フェニルチオ基またはフェニル低級アルキルチオ基 R_2 例えばベンジルチオ基または1-または2-フェニル低級アルキルチオ基は好ましくは芳香族基であり、例えばメチル基またはエチル基のような低級アルキル基、メトキシ基のような低級アルコキシ基、弗素原子または塩素原子のようなハロゲン原子、あるいはニトロ基またはアミノ基によつて置換されていることがある。

エステル化されたメルカプト基 R_2 は、炭素原子18個までを持つ、場合により置換されていることのある脂肪族-、環脂肪族-、環脂肪族脂肪族-、芳香族-またはアリール脂肪族-カルボキ

シル酸のアシル基によつてエステル化されたメルカプト基である。そのような基は、特に場合により置換されていることのある低級アルカノイルチオ基、シクロアルカノイルチオ基、シクロアルキル-低級アルカノイルチオ基、ベンゾイルチオ基またはフェニル-低級アルカノイルチオ基である。このような基の置換基としては、例えば場合により官能的に変換されている例えばエーテル化またはエステル化されていることのある水酸基またはメルカプト基例えば水酸基、メトキシ基またはエトキシ基のような低級アルコキシ基、フェノキシ基のようなアリールオキシ基、アセトキシ基またはプロピオノキシ基のようなアルカノイルオキシ基、塩素原子または臭素原子のようなハロゲン原子、メチルチオ基のような低級アルキルチオ基；ニトロ基；あるいは場合により置換されていることのあるアミノ基例えば、メチル基またはエチル基のような低級アルキル基によつてまたはアシル基例えばアセチル基のような低級

アルカノイル基によつてモノ-置換またはジ-置換されているアミノ基または低級アルキレン基例えば、4-ブチレン基または、5-ペンチレン基によつてジ-置換されているアミノ基である。

低級アルカノイルオキシ基 R_8 は炭素原子7個特に4個までを持つ例えばホルミノルチオ基、アセチルチオ基、プロピオニルチオ基またはブチリルチオ基である。置換されている低級アルカノイルオキシ基 R_8 または R_9 は、特に置換されているアセチルチオ基例えばヒドロキシアセチルチオ基、メトキシアセチルチオ基、フェノキシアセチルチオ基、ハロアセチルチオ基例えばクロルアセチルチオ基またはブロムアセチルチオ基、シアノアセチルチオ基または場合により保護されていることのあるグリシルチオ基である。

シクロアルカノイルチオ基 R_8 は炭素原子4〜8個を持つ、例えばシクロプロピルカルボニルチオ基、シクロブチルカルボニルチオ基、シクロペンチルカルボニルチオ基あるいは例えば水酸基またはアミノ基によつて例えば2-位において置換

されている相応した基である。

シクロアルキル-低級アルカノイルチオ基 R_8 は炭素原子5〜9個を持つ例えばシクロプロピルアセチルチオ基、シクロブチルアセチルチオ基、シクロヘキシルアセチルチオ基またはシクロヘキシルプロピオニルチオ基あるいは例えば水酸基またはアミノ基によつて例えば2-位において置換されている相応した基である。

ベンゾイルチオ基またはフェニル低級アルカノイルチオ基 R_8 、例えばフェニルアセチルチオ基は好ましくは芳香族基であり、例えばメチル基またはエチル基のような低級アルキル基によつて、メトキシ基のような低級アルコキシ基によつて、弗素原子または塩素原子のようなハロゲン原子によつて、ニトロ基または場合により保護されていることのある水酸基またはアミノ基によつて置換されていることがある。フェニル低級アルカノイルチオ基において、場合により置換されていることのある、例えば保護されていることのある水酸基、または場合により置換されていることのある例え

は保護されていることのあるアミノ基が脂肪族部分に特に2-位に存在することがある。

ハロゲン原子である R_8 はヨウ素原子特に弗素原子、塩素原子または臭素原子である。

環の炭素原子に炭素原子で結合している有機基 R_1 は特に飽和または不飽和の場合によつては置換されていることのある炭素原子18個まで好ましくは10個までを持つ脂肪族、脂環式、脂環-脂肪族、芳香族あるいは芳香脂肪族の炭化水素基または炭素原子10個までと窒素原子、酸素原子および(または)イオウのうちから選んだ複素原子4個までを持つ複素環式基または複素環式-低級アルキル基であり、特に置換されていることのある低級アルキル基または低級アルケニル基、場合により官能的に変換されたシクロアルキル基または場合により置換されたシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキル-低級アルキル基、シクロアルキル-低級アルケニル基、シクロアルケニル-低級アルキル基、フェニル基、フェニル-低級アルキル基またはフェニル-低級

アルケニル基である。このような基の置換基は例えば場合により官能的に変換された例えば場合によりエーテル化またはエステル化された水酸基またはメルカプト基、例えば水酸基、低級アルコキシ基例えばメトキシ基またはエトキシ基、低級アルカノイルオキシ基例えばアセトキシ基またはプロピオノキシ基、ハロゲン原子例えば塩素原子または臭素原子、あるいは低級アルキルチオ基例えばメチルチオ基；または複素環式チオ基；この複素環式基は場合により置換されていることがあり、芳香族性を持つかまたは部分的に飽和されている；置換基としては特に低級アルキル基、特にメチル基；ヒドロキシ-低級アルキル基、例えばヒドロキシメチル基；カルボキシ-低級アルキル基例えばカルボキシメチル基または1-または2-カルボキシエチル基；場合によりN-置換されていることのあるアミノ低級アルキル基、例えばジ-低級アルキルアミノ-低級アルキル基、例えばジメチルアミノエチル；塩の形のスルホ-低級アルキル基例えばナトリウム塩の形のスルホメチル基また

は1-または2-スルホエチル基；シクロアルキル基例えばシクロペンチル基またはシクロヘキシル基；アリル基例えば場合によりハロゲン原子例えば塩素原子によつてまたはニトロ基によつて置換されていることのあるフェニル基；アリール低級アルキル基例えばベンジル基；あるいはハロゲン原子例えば弗素原子、塩素原子または臭素原子のような官能基；場合により置換されていることのあるアミノ基例えば場合により低級アルキル基によつてモノ-置換またはジ-置換されていることのあるアミノ基、例えばアミノ基、メチルアミノ基またはジメチルアミノ基；ニトロ基；ヒドロキシ基；低級アルコキシ基例えばメトキシ基またはエトキシ基；または場合により官能的に変換されていることのあるカルボキシ基例えばカルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基例えば低級アルコキシカルボニル基例えばメトキシカルボニル基またはエトキシカルボニル基、場合により置換されていることのある、例えばN-モノ低級アルキル化またはN,N-ジ-低級アルキル

化されたカルバモイル基例えばN-メチルカルバモイル基またはN,N-ジメチルカルバモイル基あるいはシアノ基並びにオクソ基またはオキシド基であり、ここで1つまたはそれ以上の前記の置換基が存在し、これらは特に環炭素原子に結合し、あるいはまた特に低級アルキル基およびオキシド基は環炭素原子に結合し、このような複素環式基は特に5員の単環の場合により前記置換基を含む、芳香族性を持つジアザ環式基、トリアザ環式基、テトラアザ環式基、チアザ環式基、チアジアザ環式基、チアトリアザ環式基、オキサアザ環式基またはオキサジアザ環式基、あるいは場合により置換されていることのある例えば前記の置換基によつて置換されていることのある、縮合環を持つた相応する基例えばベンゾジアザ環式基またはベンゾオキサアザ環式基；6員の単環の場合により前記置換基特にオキシド基を含む、芳香族性を持つモノアザ環式基またはジアザ環式基；例えば前記置換基特にオクソ基によつて場合により置換されていることのある部分的に飽和されている相応する

基；あるいは例えば前記置換基によつて場合により置換されていることのある芳香族性を持つた二環式基、トリアザ環式基またはテトラアザ環式基；または例えば前記置換特にオクソ基によつて場合により置換されていることのある部分的に飽和されている相応する基である。前記複素環式基の例は、例えばイミダゾリル基例えばイミダゾル-2-イル基；低級アルキル基および（または）フェニル基によつて場合により置換されていることのあるトリアゾリル基例えば1,2,3-トリアゾル-4-イル基、1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾ-4-イル基、1H-1,2,4-トリアゾ-5-イル基、2-フェニル-1,3,4-オキサジアゾル-5-イル基、5-(4-ニトロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾル-2-イル基または2-(チエニル)-1,3,4-オキサジアゾル-5-イル基；ハロゲン原子によつて、場合により置換されていることのあるベンズイミダゾリル基例えばベンズイミダゾル-2-イル基、5-クロルベンズイミダゾル-2-イル基；ある

いはハロゲン原子またはニトロ基によつて場合により置換されていることのあるベンゾキサゾリル基例えばベンゾキサゾル-2-イル基、5-ニトロベンゾキサゾル-2-イル基または5-クロルベンゾキサゾル-2-イル基；1-オキシドアリジル基例えば1-オキシドピリド-2-イル基または4-クロル-1-オキシドピリド-2-イル基；水酸基によつて場合により置換されていることのあるピリダジニル基例えば3-ヒドロキシピリダジン-6-イル基；低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子によつて場合により置換されていることのあるN-オキシドピリダジニル基例えば2-オキシドピリダジン-6-イル基、3-クロル-1-オキシドピリダジン-6-イル基、3-メチル-2-オキシドピリダジン-6-イル基、3-メトキシ-1-オキシドピリダジン-6-イル基、3-エトキシ-1-オキシドピリダジン-6-イル基、3-ロ-プトキシ-1-オキシドピリダジン-6-イル基または3-(2-エチルヘキシロキシ)-1-オキシドピリ

グジン-6-イル基；あるいは低級アルキル基、アミノ基・ジ低級アルキルアミノ基またはカルボキシ基によつて場合により置換されていることのある2-オクソ-1,2-ジヒドロピリミジン基例えば2-オクソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル基、6-メチル-2-オクソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル基、5-メチル-2-オクソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル基、6-アミノ-2-オクソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル基、6-ジメチル3-イル基、5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾ-3-イル基、3-メチル-1-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾ-5-イル基、4,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾル-3-イル基または4-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾル-3-イル基；低級アルキル基、フェニル基またはハロフェニル基によつて場合により置換されていることのあるテトラゾリル基例えば1H-テトラゾル-5-イル基、1-メチル-1H-テトラゾル-5-イル基、1-フェニル-

-1H-テトラゾル-5-イル基、1-(4-クロルフェニル)-1H-テトラゾル-5-イル基、1-カルボキシメチル-1H-テトラゾル-5-イル基、1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-テトラゾル-5-イル基または1-ナトリウムスルホメチル-1H-テトラゾル-5-イル基；低級アルキル基またはチエニル基によつて場合により置換されていることのあるチアゾリル基またはイソチアゾリル基例えばチアゾル-2-イル基、4-(チエン-2-イル)-チアゾル-2-イル基、4,5-ジメチルチアゾル-2-イル基、イソチアゾル-3-イル基、イソチアゾル-4-イル基またはイソチアゾル-5-イル基；低級アルキル基によつて場合により置換されていることのあるチアジアゾリル基例えば1,2,3-チアジアゾル-4-イル基、1,2,3-チアジアゾル-5-イル基、1,3,4-チアジアゾル-2-イル基、2-メチル-1,3,4-チアジアゾル-5-イル基、1,2,4-チアジアゾル-5-イル基または1,2,5-チアジアゾル-5-イル

基；低級アルキル基またはフェニル基によつて場合により置換されていることのあるオキサゾリル基またはイソオキサゾリル基例えばオキサゾル-5-イル基、4-メチルオキサゾル-5-イル基、オキサゾル-2-イル基、4,5-ジフェニル-オキサゾル-2-イル基または3-メチルイソオキサゾル-5-イル基；低級アルキル基、フェニル基、ニトロフェニル基またはチエニル基によつて場合により置換されていることのあるオキサジアゾリル基例えば1,2,4-オキサジアゾル-5-イル基、2-メチル-1,3,4-オキサジアゾル-アミノ-2-オクソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル基、5-カルボキシ-2-オクソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル基または6-カルボキシ-2-オクソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル基；トリアゾロピリジン基例えば6-トリアゾロ[4,3-a]-ピリド-3-イル基または3H-マ-トリアゾロ[4,5-b]-ピリド-5-イル基；あるいはハロゲン原子および(または)低級アルキル基に

よつて場合により置換されていることのあるプリニル基例えばプリン-2-イル基、プリン-6-イル基；並びに2-オクソ-1,2-ジヒドロプリン-6-イル基；あるいは場合により官能的に変換されていることのあるカルボキシル基例えばカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基例えばメトキシカルボニル基またはエトキシカルボニル基、カルバモイル基またはシアノ基；並びにニトロ基；あるいは場合により置換されていることのあるアミノ基例えばメチル基またはエチル基のような低級アルキル基によつて、またはアシル基例えばアセチル基のような低級アルカノイル基によつてモノ-置換またはジ-置換されているアミノ基、あるいは低級アルキレン基例えば1,4-ブチレン基または1,5-ペンチレン基によつてジ-置換されているアミノ基である。

低級アルキル基 R_1 は炭素原子7個好ましくは4個までを持つ例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基またはペンチル基である。置換されている低級アルキル基は特に置換されたメチル基、エチル基またはプロピル基であり、置換基は特に1-位に、また並びに2-あるいは3-位にあり、例えばヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基またはヒドロキシプロピル基；低級アルコキシメチル基、低級アルコキシエチル基または低級アルコキシプロピル基例えばメトキシメチル基、メトキシエチル基またはメトキシプロピル基；低級アルカノイルオキシメチル基；低級アルカノイルオキシエチル基または低級アルカノイルオキシプロピル基例えばアセトキシメチル基、プロピオキシメチル基、アセトキシエチル基またはアセトキシプロピル基；ハロメチル基、ハロエチル基またはハロプロピル基例えばクロルエチル基またはブロムエチル基またはクロルプロピル基またはブロムプロピル基；メチルチオメチル基、

メチルチオエチル基、メチルチオプロピル基またはtert-ブチルチオメチル基、1, 2, 3-トリアザル-4-イルチオメチル基、1H-テトラザル-5-イルチオメチル基、1-メチル-1H-テトラザル-5-イルチオメチル基、1-カルボキシメチル-1H-テトラザル-5-イルチオメチル基、1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-テトラザル-5-イルチオメチル基または1-ナトリウムスルホメチル-1H-テトラザル-5-イルチオメチル基、1H-テトラザル-5-イルチオエチル基、(1-メチル-1H-テトラザル-5-イルチオ)-エチル基、2-メチル-1, 3, 4-チアジアザル-5-イルチオメチル基；
または低級アルコキシカルボニルエチル基
 低級アルコキシカルボニルメチル基例えばメトキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルメチル基またはエトキシカルボニルエチル基；シアノメチル基またはシアノエチル基；されていることのあるアミノメチル基、アミノエチル基またはアミノプロピル基であるアミノ-低級アルキル基、例えばアミノメチル

1972年

ル基、アミノエチル基またはアミノプロピル基である。

低級アルケニル基 R_1 は炭素原子2~7個好ましくは2~4個を持つ例えばビニル基、アリル基2-または3-ブチニル基である。置換されている低級アルケニル基は低級アルキル基と同じ置換基を持つことがあり、例えば2-アミノビニル基または2-アシルアミノビニル基例えば2-アセチルアミノビニル基である。

場合により官能的に変換されたカルボキシル基 R_1 は遊離のカルボキシル基または例えばエステル化またはアミド化された、 $-O(=O)-R_2^A$ 基で記載されたカルボキシル基例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基またはtert-ブトキシカルボニル基のような低級アルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基またはジフェニルメトキシカルボニル基のようなアリール低級アルコキシカルボニル基；場合により例えば塩素原子のようなハロゲン原子、メトキシ基のような低級ア

ルコキシ基またはニトロ基によつて置換されていることのあるフェノキシカルボニル基のようないアリールオキシカルボニル基例えばフェノキシカルボニル基、o-, m-またはp-クロルフェノキシカルボニル基、ペンタクロルフェノキシカルボニル基、o-, m-またはp-メトキシフェノキシカルボニル基またはp-ニトロフェノキシカルボニル基；アミノカルボニル基；または低級アルキル基例えばメチル基またはエチル基によつてモノ-置換またはジ-置換されているアミノカルボニル基のようない置換されているアミノカルボニル基である。

シクロアルキル基 R_1 は例えば炭素原子3~7個を持つ例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基またはシクロヘキシル基であり、シクロアルキル低級アルキル基 R_1 は例えば炭素原子4~7個を持つ例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基またはシクロヘキシルメチル基である。

シクロアルケニル基 R_1 は1つまたは場合によ

り2つのC-C二重結合を持つ相等するシクロアルキル基例えばシクロヘキセニル基例えばシクロヘキセ-1-ニル基またはシクロヘキサジエニル基例えばシクロヘキサ-1,4-ジエニル基である。

シクロアルキル-低級アルケニル基またはシクロアルキル-低級アルキル基 R_1 は例えばシクロヘキシルビニル基、シクロヘキシルアリル基またはシクロヘキセニルメチル基またはシクロヘキサ-1,4-ジエニルメチル基である。

フェニル基またはフェニル低級アルキル基 R_1 、例えばベンジル基または1-または2-フェニルエチル基は、好ましくは芳香族基であり、メチル基またはエチル基のような低級アルキル基、またはメトキシ基のような低級アルコキシ基、または弗素または塩素のようなハロゲン原子さらにはニトロ基またはアミノ基によつて置換されていることがあり、ここでフェニル低級アルキル基は α -位置で例えば水酸基、ヒドロキシスルホニルオキシ基、カルボキシ基、スルホ基またはアミノ基

によつて置換されていることがある。

複素環式基または複素環式低級アルキル基 R_1 において、複素環式基は好ましくは芳香族性を持ち、炭素原子で結合している、例えばピリジル基例えばピリジル-2基、ピリジル-3基またはピリジル-4基、チエニル基例えばチエニル-2基またはフリル基例えばフリル-2基、あるいは相応するピリジル-低級アルキル基、チエニル低級アルキル基またはフリル低級アルキル基、特にメチル基であり、ここで複素環式低級アルキル基は α -位置で例えば水酸基、ヒドロキシスルホニルオキシ基、カルボキシ基、スルホ基またはアミノ基によつて置換されていることがある。

フェニル基低級アルケニル基または複素環式低級アルケニル基 R_1 は低級アルケニル基例えばフェニルビニル基またはフリルアリル基であり相応する低級アルキル基と同様に置換されている。

フェニル低級アルケニル基、ナフチル低級アルケニル基または複素環式低級アルケニル基 R_1 は相応する低級アルキル基と同様に置換された低級

アルケニル基例えばフェニルビニル基またはフリルアリール基である。

エーテル化されたメルカプト基 R_1 は炭素原子18個まで特に10個までをもつ置換された脂肪族、シクロ脂肪族、シクロ脂肪族-脂肪族、芳香族または脂肪族炭化水素であり、また複素環式基、場合により置換されていることのある低級アルキルチオ基、低級アルケニルチオ基、シクロアルキルチオ基シクロアルキル低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、フェニル低級アルキルチオ基または複素環式チオ基である。このような基の置換基としては、場合により官能的に変換された例えば場合によりエーテル化、またはエステル化された水酸基またはメルカプト基例えば水酸基、低級アルコキシ基例えばメトキシ基またはエトキシ基、低級アルカノイルオキシ基例えばアセトキシ基、またはプロピオニル基、ハロゲン原子例えば塩素原子または臭素原子、または低級アルチルチオ基例えばメチルチオ基、または場合により官能的に変換されたカルボキシ基例えばカルボキシ基、

低級アルコキシカルボニル基例えばメトキシカルボニル基またはエトキシカルボニル基、カルバモイル基またはシアノ基、さらにニトロ基または場合により置換されていることのあるアミノ基、例えばメチル基またはエチル基のような低級アルキル基によつて、またはアシル基例えばアセチル基のような低級アルカノナル基によつてモノ-置換またはジ-置換されているアミノ基、あるいは低級アルキレン基例えば1,4-ブチレン基または1,5-ペンテレン基によつてジ-置換されているアミノ基であるかまたは単独にエーテル化されているメルカプト基 R_1 において次に記載されている置換基である。

低級アルキルチオ基 R_1 は炭素原子7個特に4個までを持つ、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、tert.-ブチルチオ基またはペンチルチオ基である。置換されている低級アルキルチオ基 R_1 は特に置換されているメチルチオ基、エチルチオ基またはプロピルチオ

基であり、置換基は1-、2-または3-位に存在し、例えばメチルキシメチルチオ基、エトキシメチルチオ基、メトキシエチルチオ基またはメトキシプロピルチオ基；低級アルカノイルオキシメチルチオ基、低級アルカノイルオキシエチルチオ基または低級アルカノイルオキシプロピルチオ基例えばアセトキシメチルチオ基、アセトキシエチルチオ基またはアセトキシプロピルチオ基；ハロメチルチオ基、ハロエチルチオ基またはハロプロピルチオ基、例えばクロルエチルチオ基、ブロムエチルチオ基またはクロルプロピルチオ基またはブロムプロピルチオ基；低級アルコキシカルボニルメチルチオ基または低級アルコキシカルボニルエチルチオ基例えばメトキシカルボニルエチルチオ基；シアノメチルチオ基；シアノエチルチオ基；あるいは場合により保護されていることのある例えば β -アシル化されていることのある、アミノメチルチオ基、アミノエチルチオ基またはアミノプロピルチオ基である。

低級アルケニルチオ基 R_1 は炭素原子2~7個

特に2~4個を持ち、特に1-低級アルケニルチオ基例えばビニルチオ基、プロパ-1-エニルチオ基、ブテ-1-エニルチオ基またはペンテ-1-エニルチオ基また並びに2-低級アルケニルチオ基例えばアリルチオ基である。置換されている低級アルケニルチオ基 R_1 は特に2-位において置換されており、置換基としては低級アルコキシ基が特に挙げられる。このような R_1 は例えば2-メチオキシビニルチオ基、2-アセトキシビニルチオ基、2-アセチルアミノビニルチオ基または相応する置換されているプロパ-1-エニルチオ基である。

シクロアルキルチオ基 R_1 は例えば炭素原子3~7個を持つ例えばシクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基またはシクロヘキシルチオ基である。

シクロアルキル低級アルキルチオ基は例えば炭素原子4~7個を持つ例えばシクロプロピルメチルチオ基、シクロブチルメチルチオ基、シクロペンチルメチルチオ基またはシクロヘキシルメチル

チオ基である。

フェニルチオ基 R_1 またはフェニル低級アルキルチオ基 R_1 、例えばベンジル-または1-または2-フェニルエチルチオ基は、好ましくは芳香族基であり、メチル基またはエチル基のような低級アルキル基、またはメトキシ基のような低級アルコキシ基、または弗素または塩素のようなハロゲン原子さらにはニトロ基またはアミノ基によつて置換されていることがある。

複素環式にエーテル化されたメルカプト基 R_1 は、特に環素原子1~4個の場合によりさらに酸素原子および硫素原子から選んだ環複素原子を持ち、環炭素原子によつてメルカプト基に結合している場合により置換されていることのある複素環式基によつてエーテル化されている。

このような複素環式基は特に次に示す置換基によつて場合により置換されていることのある、単環5員の芳香族性をもつジアザ環式基、トリアザ環式基、テトラアザ環式基、シアザ環式基、チアシアザ環式基、チアトリアザ環式基、オキサアザ

環式基またはオキサジアザ環式基、または場合により置換されている単環6員の芳香族性または部分的に飽和されているアザ環式基またはジアザ環式基である。

このような複素環式基の置換基は特に低級アルキル基特にメチル基並びにエチル基、 β -プロピル基、イソプロピル基または直鎖状または分枝状のブチル基；または水酸基、エステル化された水酸基例えば低級アルカノイルオキシ基、ハロゲン原子例えば塩素原子、カルボキシ基、エステル化されたカルボキシ基例えば低級アルコキシカルボニル基、スルホ基、アミド化されたスルホ基、アミノ基、モノ-またはジ-低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基例えば低級アルカノイルアミノ基によつて、あるいは置換されている低級アルカノイルアミノ基、例えばカルボキシ基またはハロゲン原子により置換されている低級アルカノイルアミノ基によつて置換されている低級アルキル基、例えば2-ヒドロキシエチル基、2-アセトキシエチル基、2-クロルエチル基、カルボキシメチ

ル基、2-カルボキシエチル基、エトキシカルボニルメチル基、2-エトキシカルボニルエチル基、スルホメチル基、2-スルホエチル基、スルホアミルメチル基、2-スルホアミルエチル基、2-アミノエチル基、2-ジメチルアミノエチル基または2-アセチルアミノエチル基である。置換基としてはさらにシクロアルキル基例えばシクロペンチル基またはシクロヘキシル基；アリール基例えば場合によりハロゲン原子例えば塩素原子、ニトロ基によつて置換されていることのあるフェニル基；アリール低級アルキル基例えばベンジル基または複素環式基例えばフリル基例えばフル-2-イル基、チエニル基例えばチエン-2-イル基またはオキサゾリル基例えばオキサゾル-2-イル基またはオキサゾル-5-イル基；あるいは官能基例えばハロゲン原子例えば弗素原子、塩素原子または臭素原子；場合により置換されていることのあるアミノ基例えば低級アルキル基により場合によりモノ置換またはジ置換されているアミノ基例えばアミノ基、メチルアミノ基またはジメチ

ルアミノ基；アシルアミノ基例えばハロゲン原子またはカルボキシ基によつて置換された低級アルカノイルアミノ基または低級アルカノイルアミノ基例えばアセチルアミノ基、3-クロルプロピオニルアミノ基または3-カルボキシプロピオニルアミノ基；ニトロ基；水酸基；低級アルコキシ基例えばメトキシ基、エトキシ基、n-ブトキシ基または2-エチルヘキシルオキシ基、メトキシ基またはエトキシ基または場合により官能的に変換されていることのあるカルボキシル基例えばカルボキシル基、エステル化されたカルボキシル基例えば低級アルコキシカルボニル基例えばメトキシカルボニル基またはエトキシカルボニル基、場合により置換されていることのある、例えばN-モノ低級アルキル化またはN, N-ジ-低級アルキル化されたカルバモイル基例えばN-メチルカルバモイル基またはN, N-ジメチルカルバモイル基あるいはシアノ基並びにオクソ基またはオキシト基であり、ここで/つまたはそれ以上の前記の置換基が存在し、これらは特に環炭素原子に結合

し、あるいはまた特に低級アルキル基およびオキシド基は環炭素原子に結合している。

好ましい複素環式エーテル化メルカプト基 R_1 はその複素環式基は相応する単環5員基であり、特にイミダゾリルチオ基例えばイミダゾル-2-イルチオ基；低級アルキル基および（または）フェニル基によつて場合により置換されていることのあるトリアゾリルチオ基例えば/ H-1, 2, 3-トリアゾル-4-イルチオ基、/ -メチル- / H-1, 2, 3-トリアゾ-4-イルチオ基、/ H-1, 2, 4-トリアゾ-3-イルチオ基、5-メチル- / H-1, 2, 4-トリアゾ-3-イルチオ基、3-メチル- / -フェニル- / H-1, 2, 4-トリアゾ-5-イルチオ基、4, 5-ジメチル-4 H-1, 2, 4-トリアゾ-3-イルチオ基または4-フェニル-4 H-1, 2, 4-トリアゾル-3-イルチオ基；前記のように場合により置換されていることのあるテトラゾリルチオ基例えば/ H-テトラゾル-5-イルチオ基、/ -メチル- / H-テトラゾル-5-イルチ

オ基、/ -カルボキシメチル- / H-テトラゾル-5-イルチオ基、/ - (2-カルボキシエチル) - / H-テトラゾル-5-イルチオ基または/ -スルホメチル- / H-テトラゾル-5-イルチオ基、/ - (2-スルホエチル) - / H-テトラゾル-5-イルチオ基、/ - (2-ジメチルアミノエチル) - / H-テトラゾル-5-イルチオ基、/ -フェニル- / H-テトラゾル-5-イルチオ基または/ - (4-クロルフェニル) - / H-テトラゾル-5-イルチオ基；低級アルキル基またはチエニル基によつて場合により置換されていることのあるチアゾリル基またはイソチアゾリル基例えばチアゾル-2-イルチオ基、4- (チエン-2-イル) -チアゾル-2-イルチオ基、4, 5-ジメチルチアゾル-2-イルチオ基、イソチアゾル-3-イルチオ基、イソチアゾル-4-イルチオ基またはイソチアゾル-5-イルチオ基；特に前記のように場合により置換されていることのあるチアジアゾリルチオ基例えば/ , 2, 3-チアジアゾル-4-イルチオ、/ , 2, 3-チア

シアザル-5-イルチオ基、1, 3, 4-チアジ
アザル-2-イルチオ基、2-メチル-1, 3,
4-チアジアザル-5-イルチオ基、2-(3-
カルボキシプロピオニルアミノ)1, 3, 4-チ
アジアザル-5-イルチオ基、1, 2, 4-チア
ジアザル-5-イルチオ基または1, 2, 5-チ
アジアザル-5-イルチオ基; 前記のように場合
により置換されていることのあるオキサゾリルチ
オ基またはイソオキサゾリルチオ基例えばオキサ
ザル-5-イルチオ基、4-メチルオキサザル-
5-イルチオ基、オキサザル-2-イルチオ基、
4, 5-ジフェニル-オキサザル-2-イルチオ
基または3-メチルイソオキサザル-5-イルチ
オ基; 前記のように場合により置換されているこ
とのあるオキサジアゾリルチオ基例えば1, 2,
4-オキサジアザル-5-イルチオ基、2-メチ
ル-1, 3, 4-オキサジアザル-5-イルチオ
基、2-フェニル-1, 3, 4-オキサジアザル
-5-イルチオ基、5-(4-ニトロフェニル)
-1, 3, 4-オキサジアザル-2-イルチオ基

ダジン-6-イルチオ基または3-(2-エチル
ヘキシロキシ)-1-オキシドピリダジン-6-
イルチオ基; あるいは低級アルキル基、アミノ基、
ジ低級アルキルアミノ基またはカルボキシ基によ
つて場合により置換されていることのある2-オ
クソ-1, 2-ジヒドロピリミジンチオ基例え
ば2-オクソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-4-
イルチオ基、6-メチル-2-オクソ-1, 2-
ジヒドロピリミジン-4-イルチオ基、5-メ
チル-2-オクソ-1, 2-ジヒドロピリミジン
-4-イルチオ基、6-アミノ-2-オクソ-1,
2-ジヒドロピリミジン-4-イルチオ基、6-
ジメチルアミノ-2-オクソ-1, 2-ジヒドロ
ピリミジン-4-イルチオ基、5-カルボキシ-
2-オクソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-4-
イルチオ基または6-カルボキシ-2-オクソ-
1, 2-ジヒドロピリミジン-4-イルチオ基で
ある。

トリアゾロピリジン基例えば8-トリアゾロ
[4, 3-a]-ピリド-3-イルまたは3H-

または2-(チエン-2-イル)-1, 3, 4-
オキサジアザル-5-イルチオ基である。

好ましい複素環式エーテル化メルカプト基 R_1
はその複素環式基は相応する単環6員基であり、
特にハロゲン原子により場合により置換されてい
ることのある1-オキシドピリジルチオ基例え
ば1-オキシドピリド-2-イルチオ基または4-
クロル-1-オキシドピリド-2-イルチオ基;
水酸基によつて場合により置換されていること
のあるピリダジニルチオ基例えば3-ヒドロキシ-
ピリダジン-6-イルチオ基; 低級アルキル基、
低級アルコキシ基またはハロゲン原子によつて場
合により置換されていることのあるN-オキシド
ピリダジニルチオ基例えば2-オキシドピリダジ
ン-6-イルチオ基、3-クロル-1-オキシド
ピリダジン-6-イルチオ基、3-メチル-2-
オキシドピリダジン-6-イルチオ基、3-メト
キシ-1-オキシドピリダジン-6-イルチオ基、
3-エトキシ-1-オキシドピリダジン-6-イ
ルチオ基、3-プロトキシ-1-オキシドピリ

V-トリアゾロ

式 $-O(=O)-R_2^A$ で表わされる保護されたカルボキ
シル基は特にエステル化されたカルボキシル基で
あり、ここで R_2^A は有機基または有機シリル基ま
たはスタンニル基によつてエーテル化された水酸
基である。有機基並びに有機シリル基またはスタ
ンニル基の置換基としては好ましくは炭素原子
1/8個までをもつ脂肪族、環脂肪族、環脂肪-脂
肪族、芳香族またはアリーール脂肪族基この型の特
に場合により置換されていることのある炭化水素
基および複素環式基または複素環式-脂肪族基で
ある。

エーテル化されている水酸基 R_2^A はカルボニ
ル基といつしよになつてエステル化されたカルボキ
シル基を形成し、これは好ましくは例えば還元例
えば加水分解または加酸分解例えば酸加水分解
または特に塩基または中性加水分解、あるいは酸
化または生理学的条件下で簡単に分裂でき、ある
いは他の官能的に変換されているカルボキシル基
例えば他のエステル化されたカルボキシル基また

はヒドラジノカルボニル基に簡単に変えられるエステル化されたカルボニル基である。このような基 R_2^A は例えば2-ハロ-低級アルコキシ基、ここでハロゲン原子は好ましくは原子量19以上である、例えば2, 2, 2-トリクロロエトキシ基または2-ヨードエトキシ基並びに2-クロロエトキシ基または2-ブロムエトキシ基であり、これらは簡単に後者に変換でき、または2-低級アルキルスルホニル-低級アルコキシ基例えば2-メチルスルホニルエトキシ基である。基 R_2^A はさらにまた場合により置換されていることのある炭化水素基特に飽和した脂肪族または芳香族炭化水素基例えば低級アルキル基例えばメチル基および(または)フェニル基によつて多置換されているメトキシ基または不飽和脂肪族炭化水素基例えば低級アルケニル基例えば1-低級アルケニル基例えばビヒル基によつて、電子供給置換基をもつたカルボ環式アリール基によつてまたは酸素原子かイオウ原子を環構成員として持つ芳香族性の複素環式基によつてモノ置換されているメトキシ基。

はアリール基例えばフェニル基によつて場合により置換されていることのある、2-オクソエトキシ基および1位を低級アルキル基例えばメチル基、低級アルコキシカルボニル基例えばメトキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基例えばメチルカルボニル基、アラキルカルボニル基例えばベンジルカルボニル基またはアリールカルボニル基例えばベンゾイル基によつて置換されている2-オクソエトキシ基である。このように R_2^A は例えばアセトニルオキシ基、フェナシルオキシ基、2, 4-ジオクソ-3-ペントキシ基、1-メトキカルボニル-2-オクソプロポキシ基または1-エトキシカルボニル-2-オクソプロポキシ基を意味する。基 R_2^A はまた1-位および(または)2-位で例えば低級アルキル基例えばメチル基またはアリール基例えば場合により置換されていることのあるフェニル基によつて場合により置換されていることのある2-シアノエトキシ基であり、例えば2-シアノエトキシ基または2-シアノ-2-フェニルエトキシ基である。 R_2^A はまた2-

このような基 R_2^A は例えばtert. 低級アルコキシ基例えばtert. ブトキシ基またはtert. ペントキシ基；場合により置換されていることのあるジフェニルメトキシ基例えばジフェニルメトキシ基または4, 4'-ジメトキシジフェニルメトキシ基；低級アルケニルオキシ基特に2-低級アルケニルオキシ基例えばアリルオキシ基；低級アルコキシフェニル-低級アルコキシ基例えば低級アルコキシベンジニルオキシ基例えばメトキシベンジニルオキシ基(ここでメトキシ基は特に3-, 4-および(または)5-位にある)、特に3-または4-メトキシベンジニルオキシ基または3, 4-ジメトキシベンジニルオキシ基；または特にニトロベンジニルオキシ基例えば4-ニトロベンジニルオキシ基、2-ニトロベンジニルオキシ基または4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンジニルオキシ基；またはフルフリル基例えば2-フルフリルオキシ基である。基 R_2^A はさらに2位を低級アルキル基例えばメチル基、低級アルコキシ基例えばメトキシ基またはエトキシ基、アラキル基例えばベンジル基また

(B_1)(B_2)(B_3)-シリルエトキシ基であり、ここで置換基 B_1 , B_2 および B_3 はそれぞれ互いに独立に場合により置換されていることのある炭化水素基であり、個々の基は0-0単結合で結合している。炭化水素基 B_1 , B_2 , B_3 は例えばアルキル基、シクロアルキル基またはアリール基であり、好ましくはこれらの基は炭素原子を最大で12個持ち、ある種の基は他の種の基または低級アルコキシ基例えばメトキシ基またはハロゲン原子例えば弗素原子または塩素原子によつて置換されていることがあり、特に炭素原子7個好ましくは4個までを持つ低級アルキル基例えばメチル基、エチル基、プロピル基またはブチル基；炭素原子7個までをもつシクロアルキル基例えばシクロプロピル基またはシクロヘキシル基；シクロアルキルアルキル基例えばシクロフェニルメチル基；炭素原子10個までをもつアリール基例えばフェニル基、トリル基またはキシリル基；あるいはアリール低級アルキル基例えばベンジル基またはフェニルエチル基である。この種の基 R_2^A のうちで特に注目すべ

きものは2-トリ-低級アルキルエトキシ基例えば2-トリメチルシリルエトキシ基または2-(ジブチルメチルシリル)-エトキシ基および2-トリアリールシリルエトキシ基例えば2-トリフェニルシリルエトキシ基である。

R_2^A はまた環状成員5〜7個をもつ2-オキサ-または2-チア-シクロアルコキシ基またはシクロアルケニルオキシ基、例えば2-テトラヒドロフリルオキシ基、2-テトラヒドロピラニルオキシ基または2,3-ジヒドロ-2-ピラニルオキシ基または相応する47基であつてもよく、また R_2^A は基 $-O(=O)-$ と一緒になつて活性化されたエステル基を形成し、それは例えばニトロフェノキシ基例えば4-ニトロフェノキシ基または2,4-ジニトロフェノキシ基あるいはポリハロフェノキシ基例えばペンタクロロフェノキシ基である。しかし R_2^A はまた低級アルコキシ基例えばメトキシ基またはエトキシ基であることがある。

有機シリルオキシ基または有機スタンニルオキシ基 R_2^A は特に、好ましくは炭素原子/8個まで

を持つ場合ににより置換されていることのある炭化水素基/〜3個によつて置換されているシリルオキシ基またはスタンニルオキシ基である。これは置換基として、好ましくは場合ににより置換されている例えばメトキシ基のような低級アルキル基または塩素原子のようなハロゲン原子によつて置換されていることのある脂肪族、環脂肪族、芳香族またはアリール脂肪族炭化水素基例えば低級アルキル基、ハロ-低級アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基またはフェニル低級アルキル基を含有し、そして特にトリ-低級アルキルシリルオキシ基例えばトリメチルシリルオキシ基、ハロ低級アルコキシ-低級アルキルシリルオキシ基例えばクロルメトキシメチルシリルオキシ基；またはトリ-低級アルキルスタンニルオキシ例えばトリ-ロ-ブチルスタンニルオキシ基である。

基 R_2^A はまた、カルボニル基 $-O(=O)-$ といつしよになつてエステル化され生理学的条件下で分裂のできるカルボキシ基を形成する、エーテル化された水酸基であることもある。

これらのエステル基は、経口投薬の吸収および(または)活性の延長を改良した生得的に活性なカルボキシ基を分け与える。基 $-O(=O)-R_2^A$ はその R_2^A がアシル基、アシルオキシ基、アシルチオ基、アシルアミノ基またはエーテル化された水酸基によつて置換されたメトキシ基および場合によつては他の有機基であり、ここでメチル基はアシル基のカルボニルに炭素を含む架橋によつて結合し、または2-アミノ脂肪チロキシ基である。このような基においてアシル基は炭素原子約/8個までを持つ有機カルボン酸の基であり、例えば場合により置換されていることのあるアルカノイル基、シクロアルカノイル基、アロイル基、ヘテロ環式カルボニル基であり、例えば前記式Iで表わされるカルボン酸または生理学的に活性なペナム-3-またはセファム-4-カルボン酸の複素環式カルボニル基でもあり、あるいはカルボン酸のセミセタールのアシル基である。メトキシ基におけるエーテル化された水酸基は炭化水素基特に低級アルキル基によつてエーテル化されている。メ

トキシ基な場合にによりさらに置換している有機基は炭素原子7個までを持ち、特にメチル基のような低級アルキル基またはフェニル基のようなアリール基である。前記の炭素原子架橋は/〜3個特に2個の炭素原子を含有し、その結果、ラクトン特に α -ラクトンが存在する。前記2-アミノアリファチル基におけるアリファチル基は、脂肪族性または環脂肪族性であり、飽和または不飽和である。2-アミノ基は好ましくは2個の低級アルキル基または場合ににより/つのオキサ基を含むアルキレン基によつて置換されている。生理学的に分離できるエステル基 $-O(=O)-R_2^A$ には、ける R_2^A は、 以下に例示する低級アルカノイルオキシメトキシ基例えばアセトキシメトキシ基またはピペロイルオキシメトキシ基；アミノ低級アルカノイルオキシメトキシ基特に α -アミノ-低級アルカノイルオキシメトキシ基例えばグリシルオキシメトキシ基、L-バリルオキシメトキシ基、L-ロイシルオキシメトキシ基；低級アルコキシカルボニルオキシメトキシ基または/低級アルコキシカルボニルオキシエトキシ



基例えばノ-エトキシカルボニルオキシエトキシ基；低級アルカノイルチオメトキシ基例えばアセチルチオメトキシ基またはピペロイルチオメトキシ基；低級アルカノイルアミノメトキシ基であり、ここで低級アルカノイル基は場合により塩素原子のようなハロゲン原子によつて置換されていることがあり、例えばアセチルアミノメトキシ基または2, 2-ジクロルアセチルアミノメトキシ基；アロイルアミノメトキシ基例えばベンゾイルアミノメトキシ基；またはラクトン含有 R_2^A の例としてフタリジルオキシ基である。エーテル化された水酸基 R_2^A は例えば低級アルコキシメトキシ基特にメトキシ基である。2-アミノアリファテルオキシ基 R_2^A は例えば2-アミノ低級アルコキシ基、例えば2-アミノエトキシ基であり、ここでアミノ基は2つの低級アルキル基または場合によりオキサ基を含んでいることのあるアルキレン基によつて置換されている例えば2-ジメチルアミノエトキシ基、2-ジエチルアミノエトキシ基または2-(ノ-モルホリノ)-エトキシ基あるいは2

-アミノシクロアルキルオキシ基例えば2-ジメチルアミノシクロヘキシルオキシ基である。

基 R_2^A は基-O(=O)-と一緒になつて場合により置換されていることのあるヒドラジノカルボニル基を形成し、例えばヒドラジノ基または2-低級アルキルヒドラジノ基例えば2-メチルヒドラジノ基である。

基 R_2^A は好ましくは、中性、塩基性または生理学的条件下で遊離の水酸基に変わることのできるものである。

塩は特に前記式Iの化合物と酸性基例えばカルボキシ基またはヒドロキシスルホニルオキシ基またはスルホ基との塩であり、特に金属またはアンモニウム塩例えばアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩例えばナトリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩またはカルシウム塩；並びにアンモニウムまたは適当有機アミン特に脂肪族、環脂肪族、環脂肪-脂肪族またはアリール脂肪族第一、第二または第三モノ、ジ-またはポリアミンとのアンモニウム塩であり、あるいは塩形成に適する

複素環式塩基例えば低級アルキルアミン例えばトリエチルアミン；ヒドロキシ低級アルキルアミン例えば2-ヒドロキシエチルアミン、ジ-(2-ヒドロキシエチル)-アミンまたはトリ-(2-ヒドロキシエチル)-アミン；カルボン酸の塩基性脂肪族エステル例えば4-アミノ安息香酸2-ジエチルアミジエチルエステル；低級アルキレンアミン例えばノ-エチルピペリジン；シクロアルキルアミン例えばピシクロヘキシルアミン；またはベンジルアミン例えばN, N'-ジベンジレンジアミン；およびピリジン型の塩基例えばピリジン、コリジンまたはキノリンとのアンモニウム塩である。前記式Iの化合物は塩基性基を持ち、例えば無機酸例えば塩酸、硫酸またはリン酸とのあるいは適する有機カルボン酸または有機スルホン酸例えばトリフルオロ酢酸またはp-トルエンスルホン酸との酸付加塩を形成することもある。酸性基と塩基性基とを持つ式Iの化合物はまた内部塩すなわち双性イオンを形成する、薬学的に利用できる塩が好ましい。

式Iのペネム化合物において、5-および6-位の2つの非対称炭素原子はR-、R'- またはラセミR, R'- 配列で存在する。化合物は好ましくは天然のペニシリンに相等する5-炭素原子配列(5R-配列)している。5-および6-位の置換基は互いにシス-またはトランス位の関係にある。

本発明の化合物は価値ある薬学的性質を持つかまたはそのような性質を持つ化合物の製造の中間体として使える。式Iの化合物はその R_1 および R_2 が前記の意味であり、 R_2 が水酸基またはエーテル化された水酸基 R_2^A でありカルボニル基と一緒になつてエステル化されたカルボキシル基、これは好ましくは生理学的条件下で簡単に分裂する、または塩形成基を持つ前記化合物の薬学的に利用できる塩を形成し、抗バクテリア活性をもっている。これらは例えばグラム陽性およびグラム陰性バクテリア例えばスタフィロコカスオーレウス(Staphylococcus aureus)および抗ペニシリンスタフィロコカスオーレウス、エスケリチアコ

リ (*Escherichia Coli*)、プロテウス vulgaris (*Proteus vulgaris*)、シユードモナスアエルギノサ (*Pseudomonas aeruginosa*) およびシユードモナスアエルギノサ R の成長を抑制する。本発明による前記式 I の化合物を使つて、特定のバクテリアのディスクプレート試験で 3 紙上の 0.5 % 濃度の溶液 (直径 6 mm) が直径約 12 ~ 33 mm の抑制域を示した。

ペニシリン V を同様に試験すると、ペニシリン感性スタフィロコカスオーレウムバクテリアの場合には直径 29 ~ 33 mm の抑制域を示し、抗ペニシリンバクテリアの場合には最大で直径 9 ~ 12 mm の抑制域を示した。ペニシリン V もペニシリン G もシユードモナスアエルギノサには効果を示さない。

試験管中の抗バクテリア活性は、寒天希釈試験 (*Ericsson* による) で確められ、グラム陽性およびグラム陰性 *cooc1* に対する MIC 値は 0.06 ~ 8 mcg/mL、グラム陰性バシリ例えばエンテロバクテリア、シユードモナスとハエモフィラス (*Hae-*

mophilus) に対する MIC 値は 2 ~ 28 mcg/mL であることが確められた。

ストレプトコカスピオゲネスアロンソン (*Streptococcus pyogenes Aronson*) によるねずみの系統感染において、本発明による化合物の皮下投薬で約 50 mg/Rg に対し約 ≤ 1 の ED₅₀ 値であつた。

特にシユードモナスアエルギノサに対する活性が注目される。

化合物は β -ラクタマシスを抑制し、他の β -ラクタム抗生物質と連合して相乗効果を持つ。

これらの新規化合物特に好ましいもの、またはその薬学的に利用できる塩は、単独にまたは他の抗微生物剤と連合して例えば抗生物質活性調合物の形で貯蔵用食料の為のかいば添加物としてまたは殺菌剤として相応した系統感染または器管感染の治療に、使うことがある。

前記式 I で表わされる化合物、ここで R_a および R₁ は前記の意味をもち、場合により存在する置換基は保護されていることがあり、R₂ は基

-O(=O)- と一緒になつて、好ましくは簡単に分裂できる保護されているカルボキシル基を形成する基 R₂^A であり、このように保護されているカルボキシル基は生理学的に分裂できるカルボキシル基とは異なる、このような化合物は簡単な方法例えば次に示す方法で前記の薬学的活性化合物に変えられる価値ある中間体である。

この発明は特に前記式 I の 2-セフエム化合物に関し、ここで R_a は塩の形の低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、特に 1-ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ-低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ-低級アルキル基、ヒドロキシスルホニルオキシ-低級アルキル基、特に水酸基またはアミノ基で置換された 1-ヒドロキシスルホニルオキシ低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基または低級アルカノイルオキシ基であり、R₁ は水酸基、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ-低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ-低級アルキル基、低級アルキル

チオ-低級アルキル基、複素環式チオ低級アルキル基、アミノ-低級アルキル基、アシルアミノ-低級アルキル基、カルボキシ-低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル-低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、フェニル基；低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基またはアミノ基によつて置換されているフェニル基；フリル基、チエニル基、ピリジル基；場合により水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基によつてあるいは低級アルキル基または低級アルカノイル基によりモノ置換またはジ置換されているアミノ基によつて、置換されていることのある低級アルケニルチオ基または低級アルキルチオ基；あるいはトリアザリルチオ基、テトラザリルチオ基、テアザリルチオ基、チアトリアザリルチオ基、チアジアザリルチオ基、オキサジリルチオ基またはオキサジアザリルチオ基であり、ここで複素環は場合により例えば低級

アルキル基、N, N - ジ低級アルキルアミノ - 低級アルキル基、カルボキシ - 低級アルキル基、スルホ低級アルキル基、アミノ基、カルボキシ - 低級アルカノイルアミノ基またはカルバモイル基によつて置換されていることのあり； R_2 は水酸基、簡単に特に生理学的に分裂できる有機基または有機シリル基または有機スタンニル基によつてエーテル化された水酸基または場合により置換されていることのあるヒドラジノ基 R_2^A であり、そしてこのような化合物と塩形成基との塩にも関係している。

前記式 I の 2 - セフエム化合物または塩形成基を持つているこのような化合物の塩においては、 R_a は特に炭素原子、4個までを持つている低級アルキル基例えばメチル基、エチル基、プロピル基またはブチル基；炭素原子4個までを持つているヒドロキシ低級アルキル基特に α - ヒドロキシ低級アルキル基例えばヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基またはヒドロキシプロピル基；低級アルコキシ - 低級アルキル基特に α - 低級アル

コキシ - 低級アルキル基、ここで低級アルキル基は炭素原子4個までを持つている、例えば α - メトキシメチル基、 α - メトキシエチル基または α - メトキシプロピル基；低級アルカノイルオキシ - 低級アルキル基、特に α - 低級アルカノイルオキシ - 低級アルキル基、ここで低級アルカノイルオキシ基および低級アルキル基はそれぞれ炭素原子4個までを持つ、例えばアセトキシメチル基、プロピオキシメチル基または α - アセトキシエチル基；塩の形のヒドロキシスルホニルオキシ - 低級アルキル基、ここで低級アルキル基は炭素原子4個までを持つ、特に α - ヒドロキシスルホニルオキシ - 低級アルキル基、例えばヒドロキシスルホニルオキシメチル基、 α - ヒドロキシスルホニルオキシエチル基または α - ヒドロキシスルホニルオキシプロピル基；水酸基；炭素原子4個までを持つ低級アルコキシ基例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基またはブトキシ基；炭素原子4個までを持つ低級アルカノイルオキシ基例えばホルミルオキシ基、アセトキシ基またはプロピオ

キシ基、またはフェノキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、アミノ基またはシアノ基によつて置換されている低級アルカノイルオキシ基例えばフェノキシアセトキシ基、ヒドロキシアセトキシ基、ハロアセトキシ基、アミノアセトキシ基またはシアノアセトキシ基；フェニル低級アルカノイルオキシ基、ここで低級アルカノイルオキシ基は炭素原子4個までを持つ、例えばフェニルアセトキシ基あるいは水酸基またはアミノ基によつて置換されているフェニル低級アルカノイルオキシ基、ここで低級アルカノイル基は炭素原子4個までを持つ、例えばヒドロキシフェニルアセトキシ基またはアミノフェニルアセトキシ基、ここで水酸基またはアミノ基は好ましくは p - 位にある、あるいは α - ヒドロキシフェニルアセトキシ基または α - アミノフェニルアセトキシ基であり；炭素原子4個までを持つ低級アルキル基例えばメチル基、エチル基、プロピル基またはブチル基；炭素原子4個までを持つヒドロキシ - 低級アルキル基特に α - ヒドロキシ - 低級アルキル基例えばヒドロキ

シメチル基、ヒドロキシエチル基またはヒドロキシプロピル基；低級アルコキシ - 低級アルキル基特に α - 低級アルコキシ - 低級アルキル基、ここで低級アルコキシ基および低級アルキル基は炭素原子4個までを持つ例えばメトキシメチル基、メトキシエチル基またはメトキシプロピル基；低級アルカノイルオキシ - 低級アルキル基特に α - 低級アルカノイルオキシ - 低級アルキル基、ここで低級アルカノイルオキシ基および低級アルキル基はそれぞれ炭素原子4個までを持つ例えばアセトキシメチル基、アセトキシエチル基またはアセトキシプロピル基；低級アルキルチオ - 低級アルキル基特に α - 低級アルキルチオ - 低級アルキル基、ここで低級アルキル基は炭素原子4個までを持つ例えばメチルチオメチル基、tert. - ブチルチオメチル基、メチルチオエチル基またはメチルチオプロピル基；複素環式チオ - 低級アルキル基、ここで低級アルキル基は炭素原子4個を持ち、複素環式基は場合により低級アルキル基例えばメチル基、カルボキシ低級アルキル基例えばカルボキシ

メチル基または1-または2-カルボキシエチル基によつて置換されていることのある5員の芳香族ジアザ-、トリアザ-、テトラアザ-、チアザ-、チアジアザ-、チアトリアザ-、オキサ-またはオキサジアザ-環式基、場合によりH-置換されていることのあるアミノ-低級アルキル基例えばジ-低級アルキルアミノ-低級アルキル基、例えばジメチルアミノエチル基、塩の形のスルホ-低級アルキル基、例えばナトリウム塩の形のトルホメチル基または1-または2-スルホエチル基、例えばイミダゾル-2-イルチオメチル基、1, 2, 3-トリアゾル-4-イルチオメチル基、1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾル-4-イルチオメチル基、1H-テトラゾル-5-イルチオメチル基、1-メチル-1H-テトラゾル-5-イルチオメチル基、1-カルボキシメチル-1H-テトラゾル-5-イルチオメチル基、1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-テトラゾル-5-イルチオメチル基、1-ナトリウム-スルホメチル-1H-テトラゾル-5-イルチオ

メチル基または2-メチル-1, 3, 4-チアジアゾル-5-イルチオメチルまたは2位を場合により置換されていることのあるエチル基；アミノ低級アルキル基特にα-アミノ低級アルキル基ここで低級アルキルは炭素原子4個までを持つ例えばアミノメチル基、アミノエチル基またはアミノプロピル基；アシルアミノ-低級アルキル基、ここでアシル基はアミノ保護基として使うことのできる低級アルカノイル基または置換されているオキシカルボニル基であり、例えばアセチルアミノメチル基、アセチルアミノエチル基、アセチルアミノプロピル基またはtert. ブチル-、2, 2, 2-トリクロルエチル-、ジアミノプロピル-またはp-ニトロベンジルオキシカルボニル-アミノメチル基、-アミノエチル基または-アミノプロピル基；カルボキシ-低級アルキル基、ここで低級アルキル基は炭素原子4個までを持つカルボキシ基は特にα-位に存在する、例えばカルボキシメチル基、カルボキシエチル基またはカルボキシプロピル基；低級アルコキシカルボニル-低級

アルキル基、ここで低級アルコキシ基およびカルボニル-低級アルキル基はそれぞれ炭素原子4個までを持つ、例えばメトキシ基、エトキシ基-またはtert. -ブトキシカルボニルメチル基または-エチル基；またはフェニル-低級アルキル基、ここで低級アルキル基は炭素原子4個までを持つ、例えばベンジル基、フェニルエチル基またはフェニルプロピル基；フェニル基；ヒドロキシフェニル基；アミノフェニル基；フリル基、チエニル基またはピリジル基、例えばフル-2-イル基、チエソ-2-イル基、ピリド-2-イル基、ピリド-3-イル基、ピリド-4-イル基；低級アルキルチオ基例えばメチル-、エチル-またはプロピル-チオ基、低級アルケニルチオ基例えばビニルチオ基またはアリルチオ基、またはアミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または低級アルカノイル基によつて置換されている、特にα-位置換されている、低級アルキルチオ基または低級アルケニルチオ基、例えば2-アミノエチルチオ基、2-メチルアミノエチルチ

オ基、2-ジメチルアミノエチルチオ基、2-アセチルアミノエチルチオ基、3-アミノプロピルチオ基、3-メチルアミノプロピルチオ基、3-ジメチルアミノプロピルチオ基または3-アセチルアミノプロピルチオ基、2-アセチルアミノピニルチオ基；低級アルキル基、スルホ-低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基またはジ-低級アルキルアミノ-低級アルキル基によつて場合により置換されていることのあるテトラゾルチオ基またはチアジアゾルチオ基、特に1-メチル-1H-テトラゾル-5-イルチオ基、1-スルホメチル-1H-テトラゾル-5-イルチオ基、1-カルボキシメチル-1H-テトラゾル-5-イルチオ基、1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-テトラゾル-5-イルチオ基；2-メチル-1-チアゾル-5-イルチオ基、3, 4-チアジアゾル-5-イルチオ基または1, 3, 4-チアジアゾル-1-イルチオ基であり、R₂ は特に水酸基、場合によりα-多分枝状の低級アルコキシ基例えばメトキル基またはtert. -ブトキシ

基；または2-ハロ-低級アルコキシ基例えば2, 2, 2-トリクロルエトキシ基、2-ヨードエトキシ基または2-クロルエトキシ基または簡単に2-ヨードエトキシ基に変えられる2-ブロムエトキシ基；またはフェナシルオキシ基；低級アルコキシ基および（または）ニトロ基によつて場合により置換されていることのあるフェニル基/〜3個を持つ/〜フェニル-低級アルコキシ基例えば4-メトキシベンジルオキシ基、4-ニトロベンジルオキシ基、2-ニトロ-4, 5-ジメトキシベンジルオキシ基、ジフェニルメトキシ基、4, 4'-ジメトキシジフェニルメトキシ基またはトリクロキシ基；アセトニルオキシ基；2-シアノエトキシ基；2-トリ-低級アルキルシリルエトキシ基例えば2-トリメチルシリルエトキシ基；低級アルカノイルオキシメトキシ基例えばアセトキシメドキシ基、ピバイルオキシメトキシ基； α -アミノ-低級アルカノイルオキシメトキシ基例えばグリシルオキシメトキシ基、フタリシルオキシ基、ペンタクロルフエノキシ；並びにトリ低級ア

ルキルシリルオキシ基例えばトリメチルシリルオキシ基；および低級アルケニルオキシ基例えば2-低級アルケニルオキシ基例えばアリルオキシ基である。

本発明は特に2-R₁-6-Ra-2-ペネム-3-カルボキシル化合物に関し、ここでRaは、炭素原子4個までを持つ低級アルキル基例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基またはブチル基；炭素原子4個までを持つ/〜ヒドロキシ-低級アルキル基特にヒドロキシメチル基、/〜ヒドロキシエチル基、/〜ヒドロキシプロピル基または/〜ヒドロキシイソプロピル基；炭素原子/0個までをもつフェニル低級アルキル基特にベンジル基；炭素原子/0個までをもつフェニル低級アルカノイルアセトキシ基；あるいは炭素原子4個までを持つ低級アルコキシ基特にメトキシ基であり、R₁は水素原子；炭素原子4個までを持つ低級アルキル基特にメチル基；アミノ-低級アルキル基特に α -アミノ-低級アルキル基、ここで低級アルキル基は炭素原子4個ま

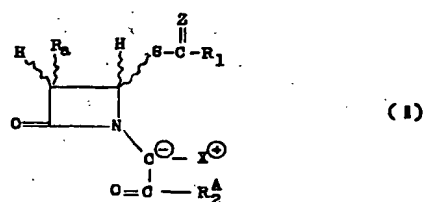
でを持つ、例えばアミノメチル基、アミノエチル基またはアミノプロピル基；アシルアミノ-低級アルキル基、ここで低級アシル基はアミノ保護基として使えぬ低級アルカノイル基または置換されているオキシカルボニル基である、例えばアセチルアミノメチル基、アセチルアミノエチル基、アセチルアミノプロピル基またはtert.ブチル-2, 2, 2-トリクロルエチル-、ジフェニルメチル-、またはp-ニトロベンジルオキシカルボニル-アミノメチル基、-アミノエチル基またはアミノプロピル基；低級アルキルチオ基、特にエチルチオ基；置換されている、特に α -位をアミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または低級アルカノイルアミノ基によつて置換されている、低級アルキルチオ基または低級アルケニルチオ基、例えば2-アミノエチルチオ基、2-メチルアミノエチルチオ基、2-ジメチルアミノエチルチオ基、2-アセチルアミノエチルチオ基、3-アミノプロピルチオ基、3-メチルアミノプロピルチオ基、3-ジメチルアミノプロピ

ルチオ基または3-アセチルアミノプロピルチオ基、2-アセチルアミノビニルチオ基、/〜メチル-/8-テトラゾル-5-イルチオ、/〜(2-ジメチルアミノエチル)-/8-テトラゾル-5-イルチオ基、2-メチル-/, 3, 4-チアジアゾル-5-イルチオ基または/, 3, 4-チアジアゾル-2-イルチオ基である。また本発明は、前記化合物のエステル特に中性または塩基性条件下で容易に分裂できるエステルの、例えばニトロベンジルエステル例えば4-ニトロベンジル-、ジフェニルメチル-、ペンタクロルフエニル-、アセトニル、2-シアノエチル-または2-トリメチルシリルエチル-エステルおよび生理的条件下で分裂できる前記化合物のエステルおよび塩形成基を持つ前記化合物の塩特に薬学的に利用できる塩にも関する。

本発明は特に実施例中に記載されている、前記式Iで表わされる化合物、その塩特に薬学的に利用できる塩；並びにこれらの製造に使うことのできる新規出発物質および中間体に関する。

その特に優れた抗バクテリア活性によつて、6-エチル-2-(3-アミノプロピル)-2-ピネム-3-カルボン酸特に相応する5R-化合物およびその薬学的に利用できる塩と生理学的に分裂できるエステルが特別に注目される。

新規化合物は式



(式中 R 、 R_1 および R_2^A は前記と同じ意味であり、これらの基の中の官能性基は好ましくは保護された形で存在するものとし、2は酸素原子またはイオウ原子であり、 X^+ はカチオンを伴う、3回置換されたホスホニオ基であるかまたは2回エステル化されたホスホノ基である)

で表わされるイリド化合物を閉環し、そして所望または所望により、得られた式(1)の化合物中の式 $-O(=O)-R_2^A$ の保護されたカルボキシル基を遊離のまたは他の異なる保護されたカルボキシル基に変え、そして(または)所望により、得られた式(1)の化合物において基 R および(または) R_1 を定義の範囲内で他の異なる基 R および(または)

R_1 に変え、そして(または)所望により、塩形成基をもつ得られた化合物を塩に変え、または得られた塩を遊離化合物または他の異なる塩に変え、そして(または)所望により、得られた異性体化合物の混合物を個々の異性体に分離することによつて製造する。

式(1)の出発材料において R 、 R_1 および R_2^A は特に好ましい意味をもつものであり、それらの基において官能性基は通常保護された形で存在する。例えばアミノ基はニトロ基またはアジド基の形で存在する。

式(1)の出発材料において、 R_2^A は $-O(=O)-$ 基とともに特に穏和な条件下で分裂することのできるエステル化されたカルボキシル基を形成するエーテル化された水酸基であることが好ましく、ここで場合によりカルボキシル保護基 R_2^A 中に存在することのある官能性基はそれ自身公知の方法により、例えば前記の方法により保護されていることができる。基 R_2^A はとりわけ低級アルコキシ基特に α -多分枝状低級アルコキシ基例えばメト

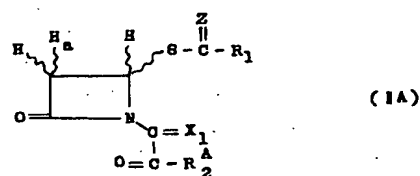
キシ基またはセープトキシ基、低級アルケニルオキシ基特に 2-低級アルケニルオキシ基例えばアリルオキシ基、または 2-ヘロー-低級アルコキシ基例えば 2,2,2-トリクロロエトキシ基、2-ブロム-エトキシ基または 2-ヨードエトキシ基、2-低級アルキルスルホニル-低級アルコキシ基例えば 2-メチルスルホニルエトキシ基、場合により置換されていることのある(例えば低級アルコキシ基例えばメトキシ基またはニトロ基含有の)1-フェニル-低級アルコキシ基例えば前記したとおりにし場合により置換されていることのあるジフェニルメトキシ基またはベンジルオキシ基例えばベンジルオキシ基、4-メトキシベンジルオキシ基、4-ニトロベンジルオキシ基、ジフェニルメトキシ基または 4,4'-ジメトキシジフェニルメトキシ基、ペンタクロルフエノキシ基、アセチルオキシ基、2-シアノエトキシ基、2-(θ_1)(θ_2)(θ_3)-シリルエトキシ基例えば 2-トリメチルシリルエトキシ基、2-(ジブチルメチルシリル)-エトキシ基または 2-トリメチ

ルシリルエトキシ基、2-(ジブチルメチルシリル)-エトキシ基または2-トリフエニルシリルエトキシ基、または有機シリルオキシ基またはステニルオキシ基例えばトリ-低級アルキルシリルオキシ基例えばトリメチルシリルオキシ基、または生理学的に分裂できる前記エーテル化水酸基の1つである。

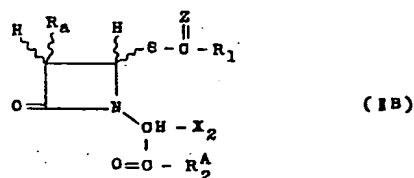
式(I)で表わされる出発材料中の基 X^{\oplus} はウィタツと縮合反応においてなじみのホスホニオ基またはホスホノ基の1つであり、特にトリアリール-例えばトリフエニル-またはトリ低級アルキル-例えばトリブチルホスホニオ基であるかまたは低級アルキル基例えばエチル基で2回エステル化されたホスホノ基である(X^{\oplus} がホスホノ基である場合には更に強塩基のカチオン特に適した金属イオン例えばリチウム、ナトリウムまたはカリウムイオンを含む)。基 X^{\oplus} としてはある場合にはトリフエニルホスホニオ基が好ましくまたある場合にはアルカリ金属イオン例えばナトリウムイオンを伴うジエチルホスホノ基が好ましい。

式(I)で表わされるホスホニオ化合物(これは異性体イレン形でホスホラン化合物とも称する)においては正電荷をもつホスホニオ基によつて負電荷を中和する。式(I)で表わされるホスホノ化合物(これは異性体形でホスホネート化合物と称することもできる)においては強塩基のカチオンによつて負電荷を中和する。前記カチオンはホスホノ出発材料の製造方法によつて、例えばアルカリ金属イオン例えばナトリウムイオン、リチウムイオンまたはカリウムイオンであることができる。従つてホスホネート出発物質は反応において塩として使用する。

式(I)は閉環が行われた形の出発材料を示す。通常式



(式中 X_1 はトリ置換-特にトリアリール-例えばトリフエニルまたはトリ低級アルキル-例えばトリ-*n*-ブチル-ホスホラニリデン基である)で表わされる相当するホスホラニリデン化合物または式



(式中 X_2 はホスホノ基特にジアルキルホスホノ基例えばジエチルホスホノ基である)

で表わされる相当するホスホノ化合物を使用し、式(1B)で表わされるホスホノ出発材料を適当な塩基性剤例えば無機塩基例えばアルカリ金属カーボネート例えば炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムによつて処理するか、あるいは有機塩基例えばトリ-低級アルキルアミン例えばトリエチルアミンまたはアミジン形の環状塩基例えば適当なジアザ

-ビシクロアルケン化合物例えば1,5-ジアザ-ビシクロ(5,4,0)ウンデセン-5で処理することによつて閉環に適した形すなわち式(I)で表わされる化合物に変える。

好ましい出発材料は式(1A)で表わされるホスホラニリデン化合物である。

閉環は自然にすなわち出発材料の製造中に行うこともでき、または例えば約30℃〜約160℃好ましくは約50℃〜約100℃の温度範囲に加熱することによつて行うことができる。

反応は適当な不活性溶媒例えば脂肪族、脂環式または芳香族炭化水素例えばヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンまたはメシチレン、ハロゲン化炭化水素例えば塩化メチレン、エーテル例えばジエチルエーテル、低級アルキレングリコールジ-低級アルキルエーテル例えばジメトキシエタンまたはジエテレングリコールジメチルエーテル、または環状エーテル例えばジオキサンまたはテトラヒドロフラン、カルボン酸アミド例えばジメチルホルムアミド、ジ-低級ア

ルキルスルホキシド例えばジメチルスルホキシド、または低級アルカノール例えばメタノール、エタノールまたはヒプロタノール、またはそれ等の混合物の存在下で、必要により不活性ガス雰囲気下例えばアルゴンまたは窒素雰囲気下で行うことが好ましい。

本発明において得られ式 $-O(=O)-R_2^A$ で表わされる保護基にエステル化されたカルボキシル基をもつ式(1)の化合物において、これをそれ自体公知の方法によつて、例えば保護基の脱離によつて、遊離カルボキシル基に変えることができる。適当な2-ハロゲン低級アルキル基、アリールカルボニルメチル基または4-ニトロベンジル基でエステル化されたカルボキシル基はこれを例えば化学的還元剤例えば亜鉛のような金属または2価クロム塩例えば2価クロムの塩化物のような還元性金属塩で、一般にその金属によつて発生の水素を生成することのできる水素給体例えば酸主に酢酸またはギ酸あるいはアルコール(好ましくはこれらに水を加える)の存在の下で処理することによ

つて遊離のカルボキシル基に変えることができ、またアリールカルボニルメチル基でエステル化されたカルボキシル基はこれをナトリウムチオフェノラートまたはヨウ化ナトリウムのような親核性の好ましくは塩形成性の反応剤で処理することによつて遊離のカルボキシル基に変えることができ、または4-ニトロベンジル基でエステル化されているカルボキシル基は亜二チオン酸アルカリ金属塩例えば亜二チオン酸ナトリウムで処理することによつて遊離のカルボキシル基に変えることができる。2-低級アルキルスルホニル-低級アルキル基によつてエステル化されているカルボキシル基は例えば塩基性剤例えば以下に更に記載する親核性反応性塩基の1つで処理することによつて脱離または除去することができる。また適当なアリールメチル基でエステル化されたカルボキシル基はこれを例えば照射によつて(好ましくはそのアリールメチル基が3-, 4-および(または)5-位置において例えば低級アルコキシ基および(または)ニトロ基で置換されている場合のあるベン

ジル基であれば例えば290mμ以下の紫外線を照射してそのアリールメチル基が例えば2-位置でニトロ基によつて置換されたベンジル基であれば例えば290mμ以上の長波長紫外線を照射し、またヒプロタノール蒸やジフェニルメチル基のような適当に置換されたメチル基でエステル化されたカルボキシル基はこれを例えばギ酸またはトリフルオール酢酸のような適当な酸性剤で、場合によつてはフェノールやアニソールのような親核性化合物を加えて処理することによつて、そしてまた水素添加分解で分型できるエステル化されたカルボキシル基例えばベンジロキシカルボニル基または4-ニトロベンジロキシカルボニル基はこれを例えばパラジウム触媒のような貴金属触媒の存在下で水素で処理する水素添加分解によつて脱離または除去することができる。

更に低級アルケニル基例えば2-低級アルケニル基特にアリル基でエステル化されたカルボキシル基は例えばオゾンで処理し続いて還元剤例えばジメチルスルフィドで処理することによつて脱化

的にホルミルメトキシカルボニル基に変えることができ、これから塩基例えばジメチルアミンのような第2アミンで処理することによつてカルボキシル基を脱離することができる。2-低級アルケニルオキシカルボニル基例えばアリルオキシカルボニル基は例えばジメチルスルホキシド中でトリブートリフェニルホスフィンロジウムクロリド、木炭上パラジウムまたはアルカリ金属-低級アルカノラート例えばカリウムヒプロタレートで処理することによつて1-低級アルケニルオキシカルボニル基を形成して異性体化することができ、これを弱酸性または弱塩基性条件下で加水分解的に脱離することができる。場合により低級アルキル基またはアリール基で2-位置が置換されていることのある2-オキソエトキシカルボニル基または2-シアノエトキシカルボニル基例えばアセトニルオキシカルボニル基または2-シアノエトキシカルボニル基は穏和な条件下すなわち室温または冷却下で適当な塩基で処理することによつて前記カルボキシル基の相当する塩に変えることがで

き、これから酸化によつて遊離のカルボキシル基を得ることができる。適当な塩基とは親核性反応性金属例えばアルカリ土金属そして特にアルカリ金属または塩基例えば相当する水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩、アルコキシド、フェノラート、メルカプチド、チオフェノラートまたはアミド例えば水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、ナトリウムエタノラート、ナトリウムチオフェノラート、ナトリウムアミドまたはナトリウムホルミド、あるいは相当するリチウムまたはカリウム化合物であり、これらは水中または水性あるいは水酸基含有または極性不活性溶媒（引続き水で処理）中で使用する。2-シアノエトキシカルボニル基の脱離には、第3アミン例えばトリ-低級アルキルアミン例えばトリエチルアミンまたはヒュニヒ(Hüni)塩基、または環状アミン、二環式アミンまたはイミン例えばN-メチルモルホリンまたはN,5-ジアザビシクロ[5,4,0]-ウンデセ-5-エンを不活性溶媒例えば塩化メチレンまたはテトラヒドロフラン中で使

用することもでき、ここで前記カルボキシル化合物の相当するアンモニウム塩が直接得られる。置換されたシリルエトキシカルボニル基はフッ化物アニオンを発生するフッ化水素酸の塩例えばアルカリ金属フルオリド例えばフッ化ナトリウムまたはフッ化カリウムによつて大環状ポリエーテル（クラウンエーテル）の存在下で処理するか、または有機第4塩基のフッ化物例えばテトラアルキルアンモニウムフルオリドまたはトリアルキルアールアンモニウムフルオリド例えばテトラエチルアンモニウムフルオリドまたはテトラブチルアンモニウムフルオリドによつて非プロトン性極性溶媒例えばジメチルスルホキシドまたはN,N-ジメチルアセトアミドの存在下で処理することによつて遊離のカルボキシル基に変えることができる。ペンタクロルフエノキシカルボニル基は穏和な条件下で例えば希炭酸ナトリウム溶液または重炭酸ナトリウム溶液によりまたは水の存在下の有機塩基によつて遊離のカルボキシル基に変えることができる。

保護例えばシリル化またはスタニル化によつて保護されているカルボキシル基は、これを常法によつて例えば水またはアルコールで処理する加酢酸分解によつて遊離することができる。

本発明によつて得られる化合物中に保護されたカルボキシル基が2個以上ある場合には、これらを同時にまたは選択的に遊離のカルボキシル基に変えることもできる。

本発明方法によつて得られた、遊離カルボキシル基をもつ式(1)の化合物においては、この基をそれ自体公知の方法によつて保護されたカルボキシル基に変えることができる。すなわち、例えば適当なジアルキル化合物例えばジアルキルメタンやジアルキルブタンのようなジアルキル-低級アルカンまたはジフェニルジアルキルメタンのようなフェニルジアルキル-低級アルカンで必要ならばフッ化水素酸のようなルイス酸の存在の下で処理するか、またはエステル化剤例えばジシクロヘキシルカルボジイミドのようなカルボジイミドまたはカルボニルジイミドゾールの存在の下でエステル化に適するアルコ-

ールと反応させるか、またはN,N-ジ置換されたO-またはB-置換イソ尿素またはイソチオ尿素と反応させるか（そのO-およびB-置換基は例えば低級アルキル基、殊にヒ-ブチル基、フェニル低級アルキル基またはシクロアルキル基でありそしてN-またはB-置換基は例えば低級アルキル基殊にイソプロピル基、シクロアルキル基またはフェニル基である）、または場合によりその場で生成するその際の塩を、アルコールと強い無機酸または強い有機スルホン酸との反応性エステルと反応させるような他の公知の適当なエステル化方法によつて、エステルが得られる。さらに、酸塩化物のような酸ハロゲン化物（これは例えば塩化オキザリルで処理して作られる）、活性化されたエステル（これは例えばN-ヒドロキシ-サクシノイミドのようなN-ヒドロキシ-酸化合物を使つて生成される）または混合無水物（これは例えばクロルギ酸エチルやクロルギ酸イソブチルのようなハロゲン酸低級アルキルエステルまたはトリクロル酢酸クロライドのようなハロゲン酸

酸ハライドを使つて生成される)を、場合によつてはピリジンのような塩基の存在下で、アルコールと反応させることによつて、エステル化されたカルボキシル基に変えることができる。

エステル化されたカルボキシル基をもつ式(1)の化合物においては、この基を他のエステル化されたカルボキシル基に変えることができる。例えば、2-クロロエトキシカルボニル基または2-ブロムエトキシカルボニル基をアセトンのような適当な溶媒の存在の下でより化ナトリウムのようにより素塩で処理して2-ヨードエトキシカルボニル基に変えることができる。

本発明方法によつて得られた遊離カルボキシル基を含む化合物において、この基を置換されている場合のあるヒドラジノカルボニル基に変えることができる。この場合に、好ましくは反応性の官能的に変えられた誘導体例えば前記の活性化されたエステルまたは相当する鹽との混合無水物をヒドラジンと反応させる。

有機シリル基またはスタニル基で保護されたカ

ルボキシル基はそれ自体公知の方法によつて、例えばカルボキシル基を含む化合物またはその塩例えばナトリウム塩のようなアルカリ金属塩を適当なシリル化剤またはスタニル化剤で処理することによつて形成される。

本発明方法ならびに所望または所要によつては行うことのできる追加工程においては、必要ならば反応に参与しない遊離の官能性基を、例えば遊離アミノ基はこれを例えばアシル化、トリチル化またはシリル化によつて、遊離水酸基またはメルカプト基はこれを例えばエーテル化またはエステル化(シリル化を含む)によつて、予じめそれ自体公知の方法によつて一時的に保護し、そして反応終了後にそれ自体公知の方法によつてそれらの基を所望ならば個々にまたは同時に遊離させることができる。例えば出発材料におけるアミノ基、水酸基、カルボキシル基またはホスホノ基を例えば前記のようなアシルアミノ基例えば2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ基、2-ブロムエトキシカルボニルアミノ基、4-メトキ

シベンジルオキシカルボニルアミノ基またはヒートキシカルボニルアミノ基の形で、アリールチオアミノ基またはアリール低級アルキルチオアミノ基例えば2-ニトロフェニルチオアミノ基の形で、アリールスルホニルアミノ基例えば4-メチルフェニルスルホニルアミノ基の形で、1-低級アルコキシカルボニル-2-プロピリデンアミノ基の形で、0-ニトロフェノキシアセチルアミノ基の形で、前記のようなアシルオキシ基例えばヒートキシカルボニルオキシ基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルオキシ基、2-ブロムエトキシカルボニルオキシ基またはp-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシ基の形または相当するアシルチオ基の形で、前記のようなエステル化されたカルボキシル基例えばヒートキシカルボニルオキシ基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルオキシ基、2-ブロムエトキシカルボニルオキシ基またはp-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシ基あるいは相当するアシルチオ基の形で、前記のようなエステル化されたカル

ボキシル基例えばジフェニルメトキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、アセトニルオキシカルボニル基または2-シアノエトキシカルボニル基の形であるいは前記のような置換されたスルホ基例えばメチルスルホ基のような低級アルキルスルホ基の形でそれぞれ保護し、そして反応終了後に遊離化し、その保護基を交換してから利用する。例えば2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ基または2-ヨードエトキシカルボニルアミノ基または同様にp-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ基はこれを含水酢酸の存在下での亜鉛のような適当な還元剤でまたはパラジウム触媒の存在下の水素で処理し、ジフェニルメトキシカルボニルアミノ基やヒートチルカルボニルアミノ基はこれをヒドラゼまたはトリフルオール酢酸で処理し、アリールチオアミノ基やアリール低級アルキルチオアミノ基はこれを亜硫酸のような親核性剤で処理し、アリールスルホニルアミノ基はこれを電解還元によつて、1-低級アルコキシカルボニル-2-プロピリデンアミノ

基はこれを硫酸水溶液で処理し、ヒートキシカルボニルオキシ基はこれを硫酸またはトリフルオル酢酸で処理し、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルオキシ基またはp-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシ基はこれを含水酢酸の存在下での亜鉛のような化学的還元剤で処理するかまたはパラジウム触媒の存在下の水素で処理し、ジフェニルメトキシカルボニル基はこれを硫酸またはトリフルオル酢酸で処理するかまたは加水分解し、アセトニルオキシカルボニル基またはシアノエトキシカルボニル基はこれを塩基例えば重炭酸ナトリウムまたは1,5-ジアザジシクロ(5,4,0)ウンデセ-5-エンで処理し、または置換されたスルホ基はこれをアルカリ金属のハロゲン化物で処理して所望ならば例えば部分的に分裂することができる。

更に、得られた化合物中の官能性置換基例えば遊離のアミノ基、水酸基、メルカプト基、カルボキシ基またはスルホ基はそれ自身公知の方法により例えばアルキル化、アシル化、エステル化ま

たは置換によつて官能性に変性することができる。

従つて、アミノ基、水酸基、メルカプト基、カルボキシ基またはスルホ基はアルキル化剤例えばジアルキル化合物例えばジアルキルメタンで処理するかまたはアルコールの反応性エステル例えばジメチルスルフェートで処理することによつてアルキル化例えばメチル化することができ、またアミノ基、水酸基またはメルカプト基は酸の反応性官能性錯体例えば無水物または塩化物例えば無水酢酸またはアセチルクロライドで処理することによつてアシル化例えばアセチル化することができる。更に、例えばアミノ基は3-酸化イオウで処理することにより好ましくは有機塩基例えばトリ-低級アルキルアミン例えばトリエチルアミンとの錯塩の形でスルホアミノ基に変えることができる。

置換基 R_2 中の水酸基特に1-ヒドロキシ-低級アルキル基中の水酸基は3-酸化イオウ錯体例えばジオキサンとの錯体または第3置換塩基例えばトリ-低級アルギルアミン例えばトリエチルアミン、N,N-ジ-低級アルギルアニリン例えば

N,N-ジメチルアニリンとの錯体または特にピリジンとの錯体で処理することにより、または場合によりピリジンの存在下でアミドスルホン酸で処理することによつて相当する塩の形で存在するヒドロキシスルホニルオキシ基に変えることができる。そしてこの塩の形のヒドロキシスルホニルオキシ基は相当する金属水酸化物、金属炭酸塩または金属重炭酸塩例えばアルカリ金属例えばナトリウムの水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩との2重反応によつて金属塩の形で存在するヒドロキシスルホニルオキシ基に変えることができる。

本発明によつて得られる化合物中の第1および第2水酸基はそれ自身公知の方法により例えばピツナー・モファット(Pittsner-Moffatt)による酸化によつてアルデヒドまたはケトンに変えることも、または必要によりアシル化してから、隣接する除去可能な水素原子と一緒に脱離して α,α -2重結合を形成させることもできる。アルデヒド基またはケトン基は例えば金属水酸化物錯体による還元によつて水酸基に変えるかまたはアルコール

で処理してアセタールまたはケタールに、またはアミン、ヒドロキシアミンまたはヒドラジンで処理することによつて相当すイミン、オキシムまたはヒドラゾンに、またはウイテツヒ(Wittig)試薬で処理することによつて相当するメチリデン化合物に変えることができる。得られたアセタールまたはケタールは例えばトリメチルヨードシランで処理して相当するアルデヒドまたはケトンに変えることができる。更に本発明によつて得られた化合物中の α,α -2重結合はそれ自身公知の方法により例えば接触活性水素により還元することができる。ハロゲン置換基例えば臭素またはヨウ素置換基は例えばメタノールまたはメタノール/酢酸中の亜鉛/銀による処理で水素原子に置換することができ、または有機金属化合物例えばメチルマグネシウムブロミドまたはブチルリチウムで続いてアルデヒド例えばアセトアルデヒドで処理して1-置換1-ヒドロキシメチル基例えば1-ヒドロキシエチル基に変えることができる。ニトロ基またはアジド基は例えば接触活性水素例えばパ

ラジウムまたは白金オキシド触媒による水素で処理してアミノ基に変えることができる。前記の各後続反応は基 R_1 、および基 R_2 中の適切な部位においてともに行うことができる。

式(1)の化合物の塩はそれ自体公知の方法によつて製造される。例えば酸基をもつ前記化合物の塩は例えば適当なカルボン酸のアルカリ金属塩のような金属化合物例えば α -エチルカプロン酸のナトリウム塩またはアンモニウムまたは適当な有機アミンで処理することによつて生成することができる。この場合、その塩形成剤を化学量論的費または僅かに過剰な費で使うのが好ましい。式(1)のカルボン酸の塩は塩基性条件下で除去することのできるような化合物の前記エステル例えば β -シアノエチルエステルまたはアセチルエステルを塩基性条件下で除去することによつて得ることができる。また、塩基性基をもつ式(1)の化合物の鹽付加塩は常法によつて、例えば酸または適当な陰イオン交換剤で処理することによつて得られる。例えば塩形成アミノ基と遊離カルボキシル基

とをもつ式(1)の化合物の分子内塩は、例えばその鹽付加塩のような塩を等電点まで例えば弱塩基で中和するかまたは液状イオン交換剤で処理することによつて生成される。塩形成基をもつ式(1)の化合物の γ -オキシドの塩も同様の方法で製造することができる。

塩はこれを常法により遊離化合物に変えることができる。例えば、金属塩およびアンモニウム塩を適当な酸で処理することによつて、また鹽付加塩を例えば適当な塩基性剤で処理することによつて、遊離化合物に変えることができる。

得られた異性体混合物は、これをそれ自体公知の方法によつて、例えばジアステレオマー異性体の混合物を分別結晶化、吸着クロマトグラフィ(カラムクロマトグラフィまたは薄層クロマトグラフィ)または他の適当な分離方法によつて個々の異性体に分けることができる。得られたラセミ体は、これを常法によつて、適当ならば適当な塩形成基を導入した後、例えばジアステレオマー塩混合物を生成し、この光学活性塩を遊離化合物

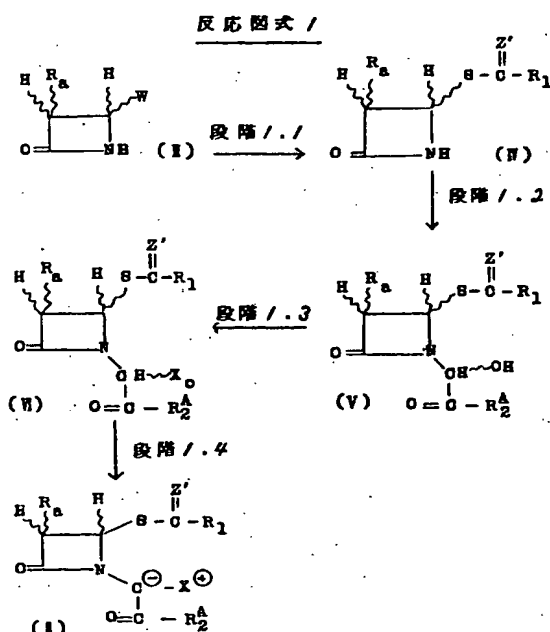
に変えることによつて、または光学活性の溶媒から分別結晶化することによつて、個々の対象体に分けることができる。

得られる化合物のすべての後続変換反応において、好ましい反応は中性、アルカリ性または弱塩基性条件下で行うものである。

本発明は、その工程で中間体として生成する化合物を原料として使いそして残りの工程段階を行うかまたはその工程を任意の段階で中断するような具体例をも包含する。さらに、原料を誘導体の形で使うことができるしまたは場合によりその反応条件下でその場で生成させることができる。

例えば式(1)において Z が酸素原子である出発材料は、前記の工程段階 2、5で示した方法と同様に、式(1)において Z が場合により置換されていることのあるメチリデン基である化合物からオゾン化しそして形成されたオゾニドを抜いて還元することによつてその場で生成することができる。その際、特に R_1 が水素原子である場合には、式(1)の化合物の環化は反応溶液中で行なう。

式(1)の出発化合物および第1次段階の出発化合物は例えば以下の反応図式1、2および3によつて製造することができる。



前記反応図式1の式(IV)、(V)、(VI)および(II)の化合物ならびに反応図式2の式(Xa)、(X)、(XI)および(Xa)の化合物において、Z'は酸素原子またはイオウ原子であるかあるいは特にR₁が酸素原子であるときには場合により置換基Yの1個または2個によつて置換されていることのあるメチリデン基であり、これは酸化によつてオキシ基Zに変えることができる。前記メチリデン基の置換基Yは有機基例えば前記R₁について記載した有機基の1つ例えば前記の場合により置換されていることのある低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル-低級アルキル基、フェニル基またはフェニル-低級アルキル基の1つ、そして特に官能性に変性された例えばエステル化されたカルボキシ基の1つである。光学活性アルコール例えばL-メントールによるエステル化も含まれる。前記メチリデン基は前記置換基を1個担持することが好ましい。2-メトキシカルボニルメチリデン基および2-(L)-メンチルオキシカルボニルメチリデン基Z'は特記に値する。後者

は式(IV)~(VI)および(II)の光学活性化合物の製造に使うことができる。

段階1./

式(IV)のチオアゼチジノン(式(IV)の4-W-アゼチジノン〔ここでWは核脱離性(nucleofuge leaving)基である〕)はこれをメルカプト化合物R₁-O(=Z')-SHまたは塩例えばアルカリ金属塩例えばそのナトリウム塩またはカリウム塩で処理し、そして所望により得られた異性体混合物を個々の異性体に分離し、そして(または)所望により得られた化合物中の基R_aまたはR₁をそれぞれ他の異なる基R_aまたはR₁に変え、そして(または)所望により場合により置換されていることのあるメチリデン基Z'をオキシ基Zに変えることによつて得る。

式(IV)の出発材料中の核脱離性(nucleofuge leaving)基Wは親核性基R₁-O(=Z')-S-によつて置換させることのできる基である。この基Wは例えばアシルオキシ基、スルホニル基R₀-SO₂- (R₀は有機基である)、アジド基またはハロゲン原子である。アシルオキシ基Wにおいてアシル基は有機カルボン酸(光学活性のカルボン酸を含む)

もの基であり、そして例えばアシル基R₁-OO- (ここでR₁は酸素原子であるかまたは炭素原子と結合した前記有機基の1つ、例えば前記した、場合により置換されていることのある低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル-低級アルキル基、フェニル基またはフェニル-低級アルキル基である)と同じ意味である。スルホニル基R₀-SO₂-においてR₀は例えば場合により置換されていることのある炭素原子/2個までをもつ脂肪族、芳香脂肪族または芳香族炭化水素基であり、そして特に低級アルキル基例えばメチル基、エチル基または光学活性基によつて置換されたメチル基例えばカムホリル基、またはベンジル基、フェニル基またはトリル基である。ハロゲン基Wは臭素原子、ヨウ素原子または特に塩素原子である。Wはアセトキシ基または塩素原子であることが好ましい。

親核置換は水および場合により水混和性有機溶媒の存在下で中性または弱塩基性条件下で実施することができる。塩基性条件は例えば無機塩基例

例えばアルカリ金属のまたはアルカリ土金属の水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩例えばナトリウム、カリウムまたはカルシウムの水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩を加えることによつて得ることができる。使用することのできる有機溶媒は例えば水混和性アルコール例えば低級アルカノール例えばメタノールまたはエタノール、ケトン例えば低級アルカノン例えばアセトン、アミド例えば低級アルカンカルボン酸アミド例えばジメチルホルムアミド等である。反応は通常室温で行うが、高めたまたは低めた温度で行うこともできる。前記反応はヨウ化水素酸またはチオシアン酸の塩例えばナトリウム塩のようなアルカリ金属塩を加えることによつて促進させることができる。

式(Ⅳ)の光学不活性のシス-またはトランス-化合物およびその混合物もまたは相当する光学活性化合物もどちらも反応に使用することができる。導入される基 $R_1-O(=O')-S-$ は W が R_2 基に対するシス-位にあるかトランス-位にあるかに関りなく、基 R_2 によつて特にトランス-位に導かれ

る。トランス型異性体が圧倒的に形成されるが、場合によりシス型異性体も分離される。シス型およびトランス型異性体の分離は通常の方法特にクロマトグラフィおよび(または)結晶化によつて行う。

メチリデン基 Z' のオゾン化は以下に記載するよりにして実施することができる。式(Ⅳ)の得られたラセミ体は光学活性化合物に分離することができる。

式(Ⅳ)の化合物は新規である。

式(Ⅳ)に含まれる式 (Na) の光学活性化合物は以下に記載する反応式 2 によつて製造することもできる。

式(Ⅳ)において R_2 がメチル基であり、 W がアセチル基、フェニルスルホニル基またはカムホル-10-スルホニル基であるアゼチンソンは公知である(ドイツ国特許公開第1,906,401号明細書または E. Claus 等の Liebig's Ann. Chem. 1974年、頁539~560頁)。その他の式(Ⅳ)の化合物は新規である。前記化合物はそれ自身

公知の方法で製造することができる。

式(Ⅳ)のアゼチンソンは例えば相当して置換されているビニルエステルにクロルスルホニルイソシアネートを加え、続いてクロルスルホニル基を除去することによつて製造する。この合成法によると通常はシス型およびトランス型異性体が得られ、これらは所望により例えばクロマトグラフィおよび(または)結晶化または蒸留によつて純粋なシス型またはトランス型異性体に分けることができる。この純粋なシス型またはトランス型異性体はラセミ混合物の形で存在し、そして例えば式(Ⅳ)の化合物におけるアシルオキシ基のアシル基が光学活性の酸に由来する場合はそれらの光学対象体に分けることができる。式(Ⅳ)に含まれる式 (Ⅱa) の光学活性化合物は後に記載する反応式 3 によつて製造することができる。

段階 1.2

式(Ⅳ)の α -ヒドロキシカルボン酸は式 $HO-C(=O)-R_2^A$ のグリオキシル酸またはその適当な誘導体例えば水和物、半水和物またはセミアセ

ール例えばメタノールやエタノールのような低級アルカノールとのセミアセタールと式(Ⅳ)の化合物とを反応させ、そして所望により、こうして得られた異性体混合物を個々の異性体に分け、そして(または)所望により、得られた化合物中の基 R_2 または R_1 をそれぞれ他の異なる基 R_2 または R_1 に変え、そして(または)所望により、場合により置換されていることのあるメチリデン基 Z' をオキシ基 Z に変えることによつて得られる。

化合物(Ⅳ)は通常2種の異性体(基 $>OH \sim OH$ に關して)の混合物として得られる。しかしながらこれらを純粋な異性体に分けることができる。

グリオキシル酸エステル化合物によるラクタム環の環素原子への付加反応は室温または所要により例えば約100°Cに加熱しながら、そして実際の場合の縮合剤の不在下で、そして(または)塩を形成させずに実施する。グリオキシル酸化合物の水和物を使用すると水が生成し、これは所要により蒸留例えば共沸蒸留により、または適当な脱水法例えば分子ふるいによつて除去する。前記反応は適

当な溶媒例えばジオキサン、トルエンまたはジメチルホルムアミドまたは溶媒混合物の存在下で、所望または所望により、不活性ガス雰囲気下例えば窒素雰囲気下で行うことが好ましい。

式(Ⅳ)の光学不活性な純粋のシス型またはトランス型異性体およびその混合物あるいは相当する光学活性化合物はどちらも前記反応に使用することができる。得られた式(Ⅳ)のラセミ体化合物は光学活性化合物に分けることができる。

段階 1.3

式(Ⅳ)の化合物 (X_0 は反応性にエステル化された水酸基特にはハロゲン原子または有機スルホニルオキシ基である) は式(Ⅴ)の化合物における第2水酸基を反応性にエステル化された水酸基特にはハロゲン原子例えば塩素原子または臭素原子に変えるかまたは有機スルホニルオキシ基例えば低級アルキルスルホニルオキシ基例えばメチルスルホニルオキシ基またはアリールスルホニルオキシ基例えば4-メチルフエニルスルホニルオキシ基に変え、所望により、得られた異性体混合物を個個の

異性体に分け、そして所望により、得られた化合物中の基 R_a または R_1 をそれぞれ他の異なる基 R_a または R_1 に変え、そして(または)所望により、場合により置換されていることのあるメチレンジン基 Z' をオキソ基に変えることによつて得られる。

化合物(Ⅳ)は2種の異性体(基 $>OH \sim X_0$ に関して)の混合物の形で、または純粋な異性体の形で得ることができる。

前記反応は適当なエステル化剤で処理し、例えばハロゲン化剤例えばチオニルハライド(例えばクロリド)、ホスホラスオキシハライド(例えばクロリド)またはハロホスホニウムハライド(例えばトリフェニルホスフィンジプロミドまたはジヨードイド)、および適当な有機スルホン酸ハライド(例えばクロリド)を好ましくは塩基剤特には有機塩基剤例えば脂肪族第3アミン(例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはポリスチレン-ヒュニツヒ(Hünig)塩基)またはピリジン型の複素環式塩基(例えばピリジ

ンまたはコリジン)の存在下で使用することによつて実施する。前記反応は適当な溶媒例えばジオキサンまたはテトラヒドロフランまたは溶媒混合物の存在下で、所望により冷却しながらそして(または)不活性ガス雰囲気下例えば窒素雰囲気下で行うことが好ましい。

こうして得られた式(Ⅳ)の化合物において反応性にエステル化された水酸基 X_0 をそれ自身公知の方法によつて他の反応性にエステル化された水酸基に変えることができる。例えば塩素原子は相当する塩素化合物を適当な臭素剤またはヨウ素剤特に無機臭化物塩またはヨウ化物塩例えばリチウムプロミドによつて、好ましくは適当な溶媒例えばエーテルの存在下で処理することによつて臭素原子またはヨウ素原子に変えることができる。

式(Ⅳ)の光学不活性な純粋のシス型またはトランス型異性体およびその混合物あるいは相当する光学活性化合物はどちらも前記反応に使用することができる。得られた式(Ⅳ)のラセミ体化合物は光学活性化合物に分けることができる。

段階 1.4

式(Ⅳ)の出発材料は式(Ⅳ)の化合物 (X_0 は反応性にエステル化された水酸基である) と適当なホスフィン化合物例えばトリ-低級アルキルホスフィン例えばトリ-ローブチルホスフィンまたはトリアリールホスフィン例えばトリフェニルホスフィンとを、または適当なホスファイト化合物例えばトリ-低級アルキルホスファイト例えばトリエチルホスファイトまたはアルカリ金属ジメチルホスファイトとを反応させ(ここで反応剤の選択によつて式(ⅡA)または(ⅡB)の化合物を得ることができる)、そして所望により、得られた化合物中の基 R_a または R_1 をそれぞれ他の異なる基 R_a または R_1 に変え、そして(または)所望により、場合により置換されていることのあるメチレンジン基 Z' をオキソ基に変えることによつて得られる。

前記反応は好ましくは適当な不活性溶媒例えば炭化水素例えばヘキサン、シクロヘキサン、ペンゼン、トルエンまたはキシレン、あるいはエーテル例えばジオキサン、テトラヒドロフランまたは

ジエチレングリコールジメチルエーテルまたは溶媒混合物の存在下で行う。反応性の依つて、前記の操作は冷却しながらまたは高めた温度、約 $-10 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で好ましくは約 $20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ でそして（または）不活性ガス雰囲気下例えば窒素雰囲気下で行う。酸化反応を防ぐために、酸化防止剤例えばヒドロキノンの触媒量を加えることができる。

ホスフィン化合物を使う場合は、前記反応は通常塩基剤例えば有機塩基例えばアミン例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはポリステレン-ヒュニヒ塩基の存在下で実施する。こうして式(IIA)のホスホラニリデン出発材料（相当するホスホニウム塩から形成される）が直接得られる。

式(III)の光学不活性な純粋のシス型またはトランス型異性体およびその混合物あるいは相当する光学活性化化合物はどちらも前記反応に使用することができる。得られた式(III)のラセミ体化合物は光学活性化化合物に分けることができる。

式(III)~(IV)の化合物において R_1 は好ましくは環

炭素原子に炭素原子を介して結合している前記の有機基の1つであるかまたはエーテル化された水酸基であり、ここで前記基 R_1 中に場合により存在することのある官能性基は保護された形であることが好ましい。

前記シス-トランス化合物を純粋なシス-およびトランス異性体に分けるには通常の分別方法例えばクロマトグラフィーおよび（または）蒸留または結晶化による。

前記ラセミ体化合物はそれ自身公知の方法によつて光学的対象体に分ける。

前記のある方法はラセミ体化合物と光学的に活性な助剤とを反応させ、2種のジアステレオマー異性体化合物の得られた混合物を適当な物理/化学的方法によつて分け、そして個々のジアステレオマー異性体混合物を光学活性化化合物に分離することから成る。

対象体に分離するのに特に適したラセミ体化合物は酸性基をもつラセミ体化合物例えば式(II)の化合物のラセミ体化合物である。その他前記のラセ

ミ体化合物は簡単な反応によつて酸性化ラセミ体化合物に変えることができる。例えばアルデヒド基またはケト基をもつラセミ体化合物は酸基をもつヒドラジン誘導体例えば4-(4-カルボキシフェニル)-セミカルバジドと反応させて相当するヒドラジン誘導体を生成し、またアルコール基をもつ化合物はジカルボン酸無水物例えばフタル酸無水物と反応させて酸性化セミエステルのラセミ体化合物を生成する。

これらの酸性化ラセミ体化合物は光学活性塩類例えば光学活性アミノ酸のエステルまたは(-)-ブールシン、(+)-キニジン、(-)-キニン、(+)-シンコニン、(+)-デヒドロアピエチルアミン、(+)-および(-)-エフェドリン、(+)-および(-)-ノ-フェニルエチルアミンまたはそれらのN-モノまたはN,N-ジアルキル化誘導体と反応させ、2種のジアステレオマー異性体塩から成る混合物を生成することができる。

カルボン酸を含むラセミ体化合物例えば官能性に変性されたカルボキシメチリデン基 Z' を含むラ

セミ体化合物においては、このカルボキシ基は光学的に活性なアルコール例えば(-)-メントール、(+)-ボルネオール、または(+)-または(-)-2-オクタノールによつて既にエステル化されていてもよく、またエステル化を行つてもよく、そして続いて所望のジアステレオマー異性体の分離後に、カルボキシ基を遊離化するかまたはエステル化されたカルボキシ基例えばエステル化されたカルボキシメチリデン基を含む分子部分を除去する。

水酸基を含むラセミ体化合物は同様にして光学的対象体に分離することができる。この場合、特に前記アルコールとジアステレオマー異性体化エステルを形成する光学的に活性な酸またはその反応性官能性誘導体を使用する。前記の酸は例えば(-)-アピエチン酸、D(+)-およびL(-)-リンゴ酸、N-アシル化された光学活性アミノ酸、(+)-および(-)-カンファン酸、(+)-および(-)-ケトピン酸、L(+)-アスコルビン酸、(+)-樟脳酸、(+)-樟脳-10-スルホン酸(4)、(+)-または(-)- α -プロム樟脳- π -スルホン酸、D(-)-キナ酸、D(-)-イ

ソアスコルビン酸、D(-)-およびL(+)-マンデル酸、(+)-ノメントキシ酢酸、D(-)-およびL(+)-酒石酸およびそれらのジ-0-ペンザイルおよびジ-0-p-トルイル誘導体である。前記光学活性成分のアシル基は例えば式(Ⅵ)の化合物中の $R_1-O(=O)-$ として存在することができ、そして前記化合物のラセミ体の分離を可能にすることができる。所望または所望により、ラセミ体化合物の分離が終了した後は、光学活性基 $R_1-O(=O)-$ を所望の光学不活性基 $R_1-O(=O)-$ に変えることができる。

水酸基を含むラセミ体化合物は例えば光学的に活性なイソシアネート例えば(+)-または(-)-ノ-フェニルエチルイソシアネートと反応させることによつてジアステレオマー異性体化ウレタンの混合物に変えることができる。

塩基性のラセミ体化合物は光学活性の酸とジアステレオマー異性体化塩を形成することができる。2重結合を含むラセミ体化合物は例えば塩化白金

および(+)-ノ-フェニル-2-アミノプロパンによりジアステレオマー異性体化錯塩に変えることができる。

物理/化学的方法特に分別結晶はジアステレオマー異性体化混合物の分離に適している。しかしながらクロマトグラフィー法とりわけ固相-液相クロマトグラフィーを使うこともできる。容易に揮発するジアステレオマー異性体化混合物は蒸留またはガスクロマトグラフィーによつて分けることもできる。

分離したジアステレオマー異性体を光学活性出発材料に分けるのも同様に通常の方法によつて行う。酸または塩基を例えば各々それよりも強い酸または塩基で処理することによつて塩から遊離化する。所望の光学活性化合物は例えばアルカリ加水分解によりまたは水素化物錯塩例えば水素化リチウムアルミニウムによる還元によりエステルおよびウレタンから得られる。

ラセミ体化合物を分離する他の方法は光学活性吸収膜例えば甘蔗糖上のクロマトグラフィーから

成る。

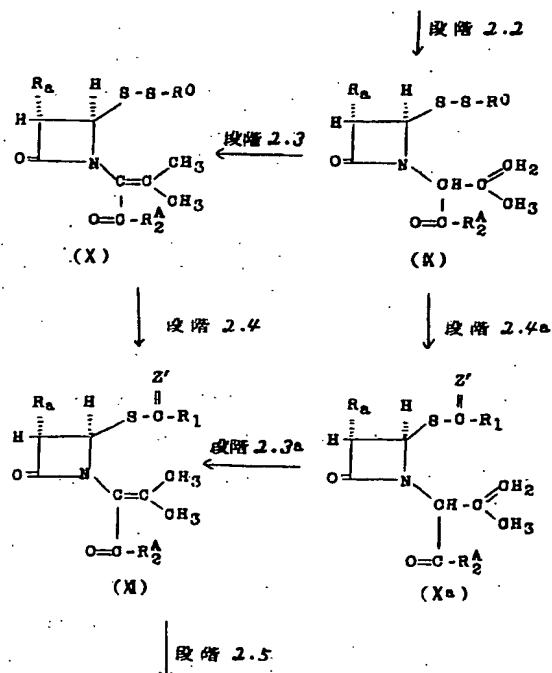
第3の方法によればラセミ体化合物を光学活性溶媒中に溶かすことができ、より難溶性の光学的対掌体を析出する。

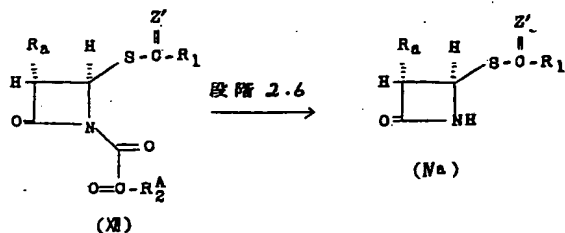
4番目の方法は生物学的材料例えば微生物または分離された酵素に曝する光学的対掌体の反応性の差を利用する。

第5の方法によれば、ラセミ体化合物を溶解し前記の各方法によつて得られた光学活性生成物を少量仕入して光学的対掌体の一方を析出する。

本特明で使用する式(Ⅱa)の光学活性トランス-化合物は以下の反応図式によつて生成することもできる。

反応図式2





段階 2.1

式(II)のペニシラン酸化合物のオキシドは式(III)のペニシラン酸化合物の1-位を酸化し、そして所望により得られた化合物中の基 R_A を他の異なる基 R_B に変えることによつて得る。前記酸化はそれ自身公知の方法により適当な酸化剤例えば過酸化水素または無機または有機の過酸によつて行う。適当な無機過酸は例えば過ヨウ素酸または過硫酸である。適当な有機過酸は例えば過カルボン酸例えば過安息香酸、過酢酸、トリフルオール過酢酸、過マレイン酸、過安息香酸、3-クロル過安息香酸またはモノ塩フタル酸、または過スルホン酸例えば

p-トルエン過スルホン酸である。過酸は過酸化水素と相当する酸とからその場で生成することもできる。酸化は穏和な条件下例えば約-50~約+100℃好ましくは約-10~約+40℃で不活性溶媒中で実施する。

式(III)において R_A がフェノキシ基またはメトキシ基であり、 R_B^A がメトキシ基であるラセミ体1-オキシドは公知である(A.E. Boes 等の Tetrahedron 28, 5977, 1972年)。式(III)の光学活性化合物は新規であり、本発明の一部を構成する。

式(III)の出発化合物は公知であるかまたは公知の方法によつて製造することができる。例えばD. Hauser および H.P. Sigg の Helv. Chimica Acta 50, 1327 (1967年)によつて6-ジアザペニシラン酸エステル(これは場合により6-アミノ-ペニシラン酸エステルと亜硝酸とからその場で生成する)と水または式 $H-R_B$ の酸またはアルコールとを反応させることによつて得ることができる。式(III)の化合物(R_B はアシルオキシ基

である)は同様にD. Hauser により相当する6-α-または6-β-N-ニトロアシルアミノペニシラン酸エステルを不活性溶媒中で熱分解することによつて得ることができる。式(III)の化合物(R_B は水酸基である)はJ.O. Sheehan 等によるJ. Org. Chem. 39, 1444 (1974年)に記載がある(相当する6-ジアザペニシラン酸化合物から製造)。式(III)の出発材料(R_B は場合により保護されていることのある1-ヒドロキシエチル基、臭素原子またはヨウ素原子である)はOlinno 等によるJ. Org. Chem. 42 (1967年)、2960に記載がある。式(III)の得られた化合物において基 R_A を他の異なる基 R_B に変えることができる。

段階 2.2

式(III)の3-メチレン酪酸化合物は式(III)のペニシラン酸化合物の1-オキシドをメルカプト化合物 $RO-SH$ で処理し、そして所望により、得られた化合物中の基 R_A を他の異なる基 R_B に変えることによつて得る。

メルカプト化合物 $RO-SH$ においておよび式(III)の反応性生成物において RO は炭素原子/5個まで好ましくは9個までの場合により置換されていることのある複素環式等であつて、環素原子数とも/個および場合により更に炭素原子またはイオウ原子のような環素原子を含み、そして炭素は2重結合によつて環素原子に結合している炭素原子の1つを介してチオ基-S-と結合しているものとする。この種の基は1環式または2環式であり、そして例えば低級アルキル基例えばメチル基またはエチル基、低級アルコキシ基例えばメトキシ基またはエトキシ基、ハロゲン原子例えばフッ素原子または塩素原子、またはアリール基例えばフェニル基によつて置換されていてもよい。

この形の基 RO は例えば芳香族性の1環式5員のチアジアザ環式基、チアトリアザ環式基、オキサジアザ環式基またはオキサトリアザ環式基等には芳香族性の1環式5員のジアザ環式基、オキサジアザ環式基およびチアジアザ環式基、および(または)存在、複素環式部分が5員であつて芳香族性を有

する相当するベンズジアザ環式基、ベンゾキサザ環式基またはベンズチアザ環式基であり、ここで基 R_0 中の置換可能な環置基原子は例えば低級アルキル基によつて置換されていることができる。前記基 R_0 の代表を挙げれば、1-メチルイミダゾール-2-イル基、1,3-チアゾール-2-イル基、1,3,4-チアジアゾール-2-イル基、1,3,4,5-チアトリアゾール-2-イル基、1,3-オキサゾール-2-イル基、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル基、1,3,4,5-オキサトリアゾール-2-イル基、2-キノリル基、1-メチルベンズイミダゾール-2-イル基、ベンゾオキサゾール-2-イル基および特にベンズチアゾール-2-イル基である。

前記反応は不活性溶媒例えば脂肪族または芳香族炭化水素例えばベンゼンまたはトルエン中で使用する溶媒の沸点温度にまで温めながら実施する。

段階 2.3

式(X)の3-メチルクロトン酸化合物は式(XI)の3-メチレン酸化合物を適当な塩基性剤で処理す

ることによつて異性体化し、そして所望により、得られた化合物中の基 R_a を他の異なる基 R_a に変えることによつて得る。

適当な塩基性剤は例えば有機窒素塩基例えば第3アミン例えばトリ-低級アルキルアミン例えばトリエチルアミンまたはヒュニツヒ塩基、または無機塩基であり、これらは不活性溶媒例えば場合によりハロゲン化されていることのある炭化水素例えば塩化メチレン中で室温または場合により適かに低めたまたは高めた温度下で使用する。

段階 2.4

式(XI)のチオ化合物は式(XI)の化合物を適当な還元剤で処理し、そして同時にまたは引続いて式 $R_1-O(=S)-OH$ の酸のアシル化誘導体と反応させるかまたは Z が場合により Y で置換されていることのあるメチリデン基である場合には式 $R_1-O=O-Y$ のアルキンと反応させ、そして所望により、こうして得られた化合物中の基 R_a または R_1 を各各他の異なる基 R_a または R_1 に変え、そして(または)所望により、場合により置換されていることのある

メチリデン基 Z をオキソ基 O に変えることによつて得る。

適当な還元剤は例えば水素化合物還元剤例えば水素化ほう素アルカリ金属例えば水素化ほう素ナトリウム、またはカルボン酸存在下例えば式 $R_1-O(=O)-OH$ のカルボン酸存在下の亜鉛である。水素化合物還元剤は通常適当な溶媒例えばジメチルホルムアミドの存在下で使用する。水素化合物反応は好ましくはジメチルホルムアミド中で水素化ほう素ナトリウムにより約-50〜-10℃好ましくは約-20℃の温度で行い、その際同時にアシル化剤および場合により第3塩基例えばピリジンを加える。亜鉛とカルボン酸とによる還元は場合により溶媒中で行われ、カルボン酸が液体である場合は約-10〜約50℃好ましくは約0℃から室温までの温度でそれ自身を溶媒として使用することができる。アシル化剤は還元を始めからまたは還元の終わった時そして場合により使用したカルボン酸および(または)溶媒を留去した後に還元混合物中に加えることができる。適当なアシル化

剤は特に前記したカルボン酸無水物例えば対称無水物例えば酢酸無水物、または混合無水物好ましくはハロゲン化水素酸の無水物すなわち相当するカルボン酸ハライド例えば塩化物および臭化物例えば酢酸プロミドである。例えば式(XI)の化合物は酢酸と酢酸無水物との混合物中の亜鉛により0℃〜約20℃で R_1 がメチル基である式(XI)の化合物に変えることができる。ラセミ化の危険を減少するために亜鉛/カルボン酸還元が好ましい。還元の間からまたは終了してから還元混合物中にアルキンを加えることもできる。還元の間生成物として生成する4-メルカプトアセチジン-2-オンのアルキン3重結合への付加は還元温度で自然に行われる。

段階 2.3a

式(XI)のチオ化合物は式(Xa)の化合物を適当な塩基性剤で処理することにより段階 2.3 の反応条件によつて異性体化し、所望により、得られた化合物中の基 R_a または R_1 を各各他の異なる基 R_a または R_1 に変え、そして(または)所望により、

場合により置換されていることのあるメチリデン基 Z' をオキソ基 Z に変えることによつても得られる。

段階 2.4a

式(Xa)の化合物は式(Ⅲ)の3-メチレン誘導化合物を適当な還元剤で段階2.4の反応条件により処理し、そして同時にまたは引続いて式 $R_1-O(=Z)-OR$ のカルボン酸のアシル化誘導体と反応させるかまたは Z' が場合により Y で置換されていることのあるメチリデン基である場合には式 $R_1-O=C-Y$ のアルキンと反応させ、そして所望により、得られた化合物中の基 R_a または R_1 を各各他の異なる基 R_a または R_1 に変え、そして(または)所望により、場合により置換されていることのあるメチリデン基 Z' をオキソ基 Z に変えることによつて得る。

段階 2.5

式(Ⅲ)の2-オキソ酢酸化合物は式(Ⅲ)の化合物をオゾン化し、そして生成したオゾニドを還元によつて分裂してオキソ化合物にし、そして所望によ

り得られた化合物中の基 R_a または R_1 を各各他の異なる基 R_a または R_1 に変え、そして(または)所望により、場合により置換されていることのあるメチリデン基 Z' をオキソ基 Z に変えることによつて得る。

前記オゾン化は通常オゾン/酸素混合物により、不活性溶媒例えば低級アルカノール例えばメタノールやエタノール、低級アルカノン例えばアセトン、場合によりハロゲン化されていることのある脂肪族、脂環式または芳香族炭化水素例えば塩化メチレンや四塩化炭素のようなハロゲン低級アルカンまたは水性混合物を含めた溶媒混合物の中でそして好ましくは冷却下で例えば約 $-90 \sim 0^\circ C$ で行う。

こうして中間体として生成するオゾニドを通常分離せずに還元分裂して式(Ⅲ)の化合物を生成する。この場合に、最終的に活性化された水素例えばニッケルまたはパラジウム触媒(好ましくは炭酸カルシウムや炭のような適当な担体上に担持する)のような重金属水素化触媒の存在下の水素、また

は化学的還元剤例えば重金属合金または重金属アマルガムを含めた還元性重金属例えば水素給体例えば酢酸のような酸または低級アルカノールの存在下での亜鉛、還元性無機塩例えば水素給体例えば酢酸のような酸または水の存在下でのよう化ナトリウムのようなアルカリ金属化合物または亜硫酸ナトリウムのような亜硫酸塩、または基酸のような還元性有機化合物を使用する。容易に相当するエポキシ化合物またはオキシドに変えることのできる還元剤化合物として使うこともできる。ここでエポキシド形成は $O-O$ 2重結合に関して行われ、オキシド形成はオキシド形成性原子例えばイオウ原子、リン原子または窒素原子に関して行われる。この型の化合物は例えば適当に置換されているエチレン化合物(これは反応中にエチレンオキシド化合物に変わる)例えばテトラシアノエチレン、特に適当なスルフィド化合物(これは反応中にスルホキシド化合物に変わる)例えばジ-低級アルキルスルフィド特にジメチルスルフィド、ホスフィンのような

適当な有機りん化合物(これは場合により置換されていることのある脂肪族または芳香族炭化水素基を置換基としてもつていることができ、反応中にホスフィンオキシドに変わる)例えばトリ-ローブチルホスフィンのようなトリ低級アルキルホスフィンまたはトリフェニルホスフィンのようなトリアリールホスフィン、さらに場合により置換されていることのある脂肪族炭化水素基を置換基としてもつているホスファイト(これは反応中りん酸トリエステルに変わる)例えばトリメチルホスファイトのようなトリ低級アルキルホスファイト(これは一般には相当するアルコール付加化合物の形にある)、または場合により置換されていることのある脂肪族炭化水素基を置換基としてもつている亜りん酸トリアミド例えばヘキサメチル亜りん酸トリアミド(これは好ましくはメタノール付加物の形にある)のようなヘキサ低級アルキル亜りん酸トリアミドまたは適当な窒素塩基(これは反応中に相当するN-オキシドに変わる)例えば芳香族性の複素環式窒素塩基例えばピリジン

型の塩基特にピリジンそれ自身である。通常分離しないオザニドの分離は一般にその製造における条件下で行う。すなわち、適当な溶媒または溶媒混合物の存在下でそして好ましくは冷却または穏やかに加熱する（好ましくは約 -10°C 〜約 $+25^{\circ}\text{C}$ の温度であり、反応は通常室温で終了する）。

段階 2.6

式 (Na) の化合物は式 (I) の化合物を加溶媒分解し、そして所望により、こうして得られた化合物中の基 R_a または R_1 を他の異なる基 R_a または R_1 に変え、そして（または）所望により、場合により破壊されていることのあるメチリデン基をオキソ基に変えることによつて得る。

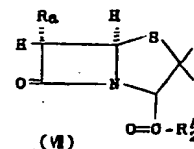
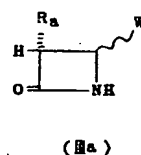
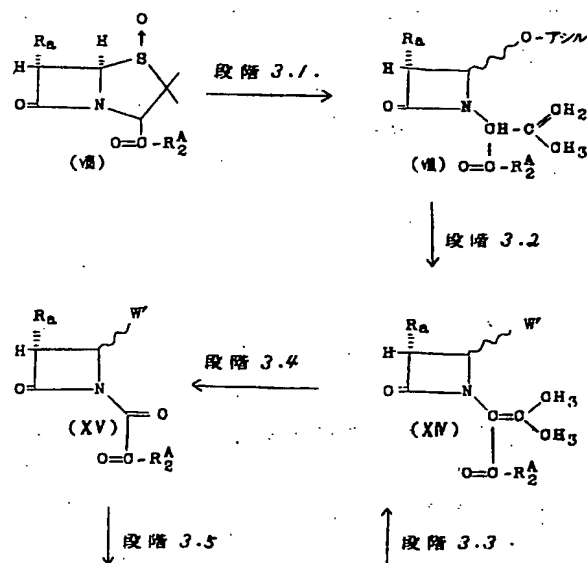
前記加溶媒分解は加水分解、アルコールシスまたはヒドラジノリシスによつて行うことができる。加水分解は場合により水混和性溶媒中で水によつて行う。アルコールシスは低級アルコール例えばメタノールまたはエタノールによつて、好ましくは水および有機溶媒例えば低級アルカンカルボ

ン酸低級エステル例えば酢酸エタールの存在下で好ましくは室温で、所望により冷却または加熱下で行う。ヒドラジノリシスは通常の方法により、破壊されたヒドラジン例えばフェニルヒドラジンまたはニトロフェニルヒドラジン例えば2-ニトロフェニルヒドラジン、4-ニトロフェニルヒドラジンまたは2,4-ジニトロフェニルヒドラジン（これは好ましくはほぼ当量で使用する）により有機溶媒例えばエーテル例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、芳香族炭化水素例えばベンゼンまたはトルエン、ハロゲン化炭化水素例えば塩化メチレン、クロルベンゼンまたはジクロルベンゼン、エステル例えば酢酸エーテル等中で、ほぼ室温ないし約 65°C の温度で行う。式 (I) の α -ケト化合物は必ずしも分離する必要はない。例えばオザニドを加溶媒分解剤例えば水の存在下で分解すると式 (Na) の化合物を直接得ることができる。

式 (Na) の光学活性シス-、トランス-およびシス-トランス化合物は以下の反応図式によつても

得ることができる。

反応図式 3



W = アシルオキシまたはハロゲン原子

段階 3.1

式 (I) の 3-メチレン炭酸化合物は式 (I) のペニラン炭酸化合物の 1-オキソドをトリ-低級アルキルホスファイトの存在下で有機カルボン酸アシル-OH で処理し、所望により、得られた化合物中の基 R_a を他の異なる基 R_a に変え、そして（または）得られたシス-トランス化合物からシス-および（または）トランス-化合物を分離する。

適当なトリ-低級アルキルホスファイトは例えばトリメチルホスファイトである。適当な有機カルボン酸アシル-OH は例えばカルボン酸 $R_1\text{-COOH}$ （ここで R_1 は水素原子であるかまたは

炭素原子によつて結合した前記有機基の1つ例えば前記低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル-低級アルキル基、フェニル基またはフェニル-低級アルキル基である)である。置換を含む低級アルカンカルボン酸特に酢酸が好ましい。

前記反応はA. Guarato 等の Tetrahedron Letters、42、4059~4062、1978年と同様の方法により、不活性有機溶媒例えば炭化水素例えばベンゼン、トルエンまたはキシレンあるいはエーテル型溶媒例えばジオキサンまたはテトラヒドロフランまたは溶媒混合物中で、高めた温度、使用溶媒のほば電流値まで、約50~150℃好ましくは約80~100℃の温度で行う。

前記反応ではシス-およびトランス-化合物の混合物が得られる。通常の方法例えば結晶化またはクロマトグラフィーによつてシス-および(または)トランス-化合物を純粋な形で得ることができる。

して(または)得られたシス-トランス化合物からシス-および(または)トランス-化合物を分離することによつて得られる。

塩ハロゲンイオンを発生するハロゲン化剤は例えば元素ハロゲン原子例えば塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子、混合ハロゲン例えばBrO₂、OBrまたはBrI、スルフルハライド例えばスルフルクロリドまたはスルフルプロミド、N-ハロアミドまたはN-ハロイミド例えばN-クロルアセトアミド、N-ブロムアセトアミド、N-クロルサクシンイミド、N-ブロムサクシンイミドまたはN、N'-ジブロムヒダントイン、または有機炭素ハロゲン酸塩特に低級アルカノイル次塩ハロゲン酸塩例えば次塩塩素酸アセチル、次塩塩素酸プロピオニル、次塩塩素酸ブチリル、次塩臭素酸アセチル、次塩臭素酸プロピオニル、次塩臭素酸ブチリル等である。

前記反応は米国特許第3,920,696号明細書またはSt. KukuljaのJourn. Am. Chem. Soc., 93、6267(1971年)に記載の方法と同

段階 3.2

式(XV)においてR₁がアシルオキシ基である3-メチルクロトン酸は式(XII)の3-メチレン船酸化合物を適当な塩基で処理して異性体化し、そして所望により得られた化合物中の基R_aを他の異なる基R_bに変え、そして(または)所望により、得られたシス-トランス化合物からシス-および(または)トランス-化合物を分離することによつて得られる。

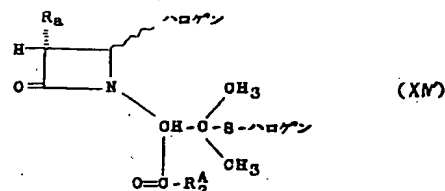
塩基性異性体化は前記の段階2.3と同様に行う。所望により行うことのできる純粋化合物への引続き行い分離は段階3.1に記載の方法により行う。

段階 3.3

式(XV)においてR₁がハロゲン原子である化合物は式(XV)のペニシラン酸化合物を、塩ハロゲンイオンを発生するハロゲン化剤で処理し、そして所望により、生成する可能性のある中間生成物を塩基で処理し、そして所望により、得られた式(XV)の化合物中の基R_aを他の異なる基R_bに変え、そ

様に、不活性非プロトン性溶媒中特にハロゲン化炭化水素例えば塩化メチレンまたは四塩化炭素中で、約-80~約+80℃好ましくは約-76℃ないしほば室温までの温度で行う。

ハロゲン化剤と式(XV)の化合物とのモル比は1:1~3:1あるいはそれ以上である。モル比が約1:1である場合は式



で扱われる化合物が中間生成物として得られ、これは塩基例えばトリエチルアミンのような第3アミンで処理することによつて式(XV)の化合物に変えることができる。ペニシラン酸1モルに対しハロゲン化剤少なくとも2モルまたはそれ以上を使用すると、引続き塩基で処理しなくても式

(XV)の所望の化合物が得られる。

前記開環反応ではシス-およびトランス-化合物の混合物が得られる。トランス-化合物を形成するのが好ましい。通常の方法例えば結晶化またはクロマトグラフィーにより、シス-および(または)トランス-化合物を純粋な形で得ることができる。

段階 3.4

式(XV)においてWがアシルオキシ基またはハロゲン原子である2-オキソ酢酸化合物は式(XV)の化合物をオゾン化しそして生成したオゾニドを還元によつて分裂してオキシ基を形成し、そして所望により、得られた化合物中の基R_aを他の異なる基R_bに変え、そして(または)所望により、得られたシス-トランス化合物からシス-および(または)トランス-化合物を分離することによつて得る。

オゾン化および形成されたオゾニドの還元は段階2.5に記載の方法と同様に行う。所望により引続いて行う純粋な化合物への分離は段階3.7に記載

の方法と同様に行う。

段階 3.5

式(IIa)においてWが式(II)と同じ意味である化合物は式(XV)においてWがアシルオキシ基またはハロゲン原子である化合物を加熱分解し、そして所望により、得られた化合物中の基R_aを他の異なる基R_bに変え、そして(または)所望により、基Wを他の異なる基W'またはW''に変え、そして(または)所望により、得られるシス-化合物を異性体化して相当するトランス-化合物を形成し、そして(または)得られるシス-トランス化合物からシス-および(または)トランス-化合物を分離することによつて得る。

加熱分解は段階2.6に記載の方法と同様に行う。Wがハロゲン原子である場合には、ヒドラジノリシスを使用することが好ましい。この場合にも式(XV)の中間生成物をオゾン化および還元反応の後で分離する必要はないが、それをその場で生成して直接加熱分解することができる。

式(IIa)においてWがアシルオキシ基またはハロ

ゲン原子である得られた化合物において、この基を親核変換によつて他の異なる基W'に変えることができる。この場合、導入する基W'は分裂する基よりも親核性でなければならない。前記の変換は段階1.1と同様にして例えばアルカリ金属塩例えば式II-Wの酸のナトリウム塩またはカリウム塩で処理することによつて行うこともできる。

Wから他の異なるW'への前記変換および引続いて行う、段階1.1による基R₁-O(=O')-R-への変換において、式(IIa)および(Na)の光学活性トランス-化合物は各々、出発材料としてシス-またはトランス-化合物を使用することに関係なく選択的に得られる。

異性体化例えば触媒量の飽和なルイス酸での処理により、得られたシス-化合物をトランス-化合物に変えることができる。ルイス酸による異性体化は不活性溶媒中で高めた温度、約50~150℃例えばベンゼン中で還流下で行う。

式(III)、式(IV)~(XV)、式(IIa)および式(Na)において基R_a、R₁またはR₂はそれぞれ公知の方法

によつて各自他の異なるR_a、R₁またはR₂に変えることができる。この場合種々の官能性基を考慮に入れ、式(II)の化合物中の官能性置換基を変換するのに使用する手法と同じ手法を使うことができる。

式(IV)~(VI)〔式(Na)も含む〕および式(III)の化合物において、場合により置換されていることのあるメチレン基Z'は段階2.5に記載の方法によりオゾン化しそして生成したオゾニドを引続き還元することによつてオキシ基Z'に変えることができる。

新規の中間生成物例えば式(IIa)および式(IV)~(XV)〔式(Na)も含む〕の化合物特に式(III)の化合物、およびそれらの製造方法も同様に本発明に含まれる。

薬理学的に許容できる本発明の化合物は例えば活性物質有効成分と一緒にまたは経腸または非経口的投与に用いた薬理学的に許容できる薬液または有機の固体状または液体状の担体と混合して含む薬理学的調合物の製造に使用することができる。これらは例えば活性物質とともに希釈剤例えばラ

クトース、デキストロース、シュクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび（または）グリシン、そして潤滑剤例えばシリカ、タルク、ステアリン酸またはその塩例えばステアリン酸マグネシウムまたはカルシウムおよび（または）ポリエチレングリコールを含む錠剤またはゼラチンカプセルである。錠剤はまた結合剤例えばけい酸マグネシウムアルミニウム、でん粉例えばとうもろこしの、小麦の、米のまたはくずのでん粉、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボン酸メチルセルロースナトリウムおよび（または）ポリビニルピロリドン、および所望により、崩壊剤例えばでん粉、寒天、アルギン酸またはその塩例えばアルギン酸ナトリウム、および（または）沸とう性混合物、または吸着剤、染料、香料物質および甘味剤を含む。また前記薬理学的に活性な化合物は注射用例えば静脈投与用製剤の形で、または注入溶液の形で使用することができる。この形の溶液は好ましくは等張性の水溶液または水性懸濁液であり、これは例えば活性物

質を単独でまたは担体例えばマンニトールと一緒に含む凍結乾燥製剤から使用前に製造することができる。薬理学的製剤は破壊することができ、そして（または）助剤例えば防腐剤、安定化剤、緩衝剤および（または）乳化剤、可溶化剤、浸透圧調整用の塩および（または）緩衝剤を含むことができる。所望により他の薬理学的に価値ある物質を含むことのできる本発明の薬理学的製剤はそれ自身公知の方法により例えば通常の混合法、凝縮化法、丸薬破壊法、溶解法または凍結乾燥法によつて製造し、そして活性物質約0.1%〜約100%時には約1%〜約50%、凍結乾燥品の場合には100%までを含む。

本明細書において有機基について「低級」とは特に断らない限り、炭素原子7個まで好ましくは4個までを意味し、アシル基は炭素原子20個まで好ましくは12個まで時には7個までを含むものとする。

以下実施例によつて本発明を更に詳細に説明する。温度はセツ氏による。またTLCはシリカゲル上の薄層クロマトグラムを要する。

150人



例 1

4-アセチルチオ-3-メチル-2-オキソアゼチジン（ラセミ体シスおよびトランス化合物）

チオ酢酸0.33mLの1N水酸化ナトリウム溶液4.5mL中の溶液を室温で窒素雰囲気下で4-アセトキシ-3-メチルアゼチジン-2-オン（K. Glauert等、Lieb. Ann. Chem., 1974, 539）により製造；3:1の比率のシス-およびトランス-異性体のラセミ体混合物；融点53〜55℃）438mg（3.06mmol）の水1.13mLおよびアセトン0.27mL中の溶液に滴加し、この混合物を同じ温度で3時間かきまぜる。この反応混合物を塩化メチレンで十分に抽出する。合併した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で蒸発することにより濃縮する。残さをトルエン/酢酸エチル（4:1〜3:2）を用いてシリカゲル上でクロマトグラブ処理すると先づ純粋なトランス化合物、次に濃縮化合物のシス-およびトランス-異性体の混合物、そして次に純粋なシス化合物が得られる。

TLC: Rf = 0.31（シス-異性体）；0.36（ト

ランス-異性体）（トルエン/酢酸エチル2:3）

；IRスペクトル（OH₂O₁₂）：2.95、5.6、5.87、8.65、8.85および10.45μに吸収帯。NMRスペクトル（ODCl₃/100Mc, ppm）：シス化合物：6.2, 1H, 巾広い（D₂Oと交換）；5.45, 1H, d（J=5.5Hz）；3.5〜3.9, 1H, m；2.4, 3H, s；1.3, 3H, d；トランス化合物：6.5, 1H, 巾広い（D₂Oと交換）；4.93, 1H, d（J=2.5Hz）；3.0〜3.4, 1H, m；2.4, 3H, s；1.42, 3H, d。

例 2

2-（4-アセチルチオ-3-メチル-2-オキソアゼチジン-1-イル）-2-ヒドロキシ酢酸p-ニトロベンジルエステル（ラセミ体シス-トランス混合物）

2-エトキシ-2-ヒドロキシ酢酸p-ニトロベンジルエステル500mgのトルエン10mLとジメチルホルムアミド2.5mLの混合物中の溶液を室温で4-アセチルチオ-3-メチル-2-オキソアゼチジン（ラセミ体シス-トランス混合物）129mg（0.81mmol）に添加する。新たに乾燥した分子

フルイを添加した後、この混合物窒素雰囲気下で室温で15時間そして次に50℃で2時間かきまぜる。分子フルイをろ過し、トルエンで洗浄し、ろ液および洗浄液を真空中で蒸発することにより一様に濃縮する。残さを高真空下で乾燥し、トルエン/酢酸エチル(9:1~8:2)を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理する。未反応の2-エトキシ-2-ヒドロキシ酢酸 *p*-ニトロベンジルエステルを溶離した後、次の物理化学的性質を持つ標準化合物の シス-トランス 異性体の混合物が溶離される。

TLO: $R_f = 0.38$ (トルエン/酢酸エチル 2:3); IR スペクトル (OH_2O_2): 2.85、5.62、5.7、5.9、6.2、6.55、7.4 および 8.25 μ に吸収帯。

例 3

2-(4-アセチルチオ-3-メチル-2-オキソアゼチン-1-イル)-2-トリフェニルホスホラニリデン酢酸 *p*-ニトロベンジルエステル (ラセミ体 シス-トランス 混合物)

基 1 g を添加し、この混合物を30分間かきまぜ、次にトリフェニルホスフィン 312 mg を添加し、この混合物を窒素雰囲気下 50℃ で15時間かきまぜる。ポリ-ヒュニツヒ塩基をろ過し、ジオキサソで洗浄し、ろ液および洗浄液を一様にして真空蒸発により濃縮する。残さをトルエン/酢酸エチルを使用しシリカゲル上でクロマトグラフ処理して、次の物理化学的性質を持つ標準化合物の シス-トランス 混合物が得られる。

TLO: $R_f = 0.28$ (トルエン/酢酸エチル 2:3); IR スペクトル (OH_2O_2): 5.67、5.9、6.15、6.55、6.95、7.4、9.0 および 9.25 μ に吸収帯。

例 4

2,6-ジメチル-2-ペネム-3-カルボン酸 *p*-ニトロベンジルエステル (ラセミ体 シス-トランス 混合物)

酢酸塩の *p*-ヒドロキシキノンを2-(4-アセチルチオ-3-メチル-2-オキソアゼチン-1-イル)-2-トリフェニルホスホラニリデ

a) 2-(4-アセチルチオ-3-メチル-2-オキソアゼチン-1-イル)-2-ヒドロキシ酢酸 *p*-ニトロベンジルエステル (ラセミ体 シス-トランス 混合物) 225 mg の無水ジオキサソ 5 ml 中の溶液をポリヒュニツヒ塩基 1 g の無水ジオキサソ 2.5 ml 中の溶液 (30分間かきまぜたもの) に添加する。塩化チオニル 0.175 ml の無水ジオキサソ 1.5 ml 中の溶液を添加した後、この反応混合物を室温で窒素雰囲気下で100分間かきまぜる。ポリ-ヒュニツヒ塩基をろ過し、ジオキサソで洗浄し、ろ液を真空蒸発により濃縮する。

粗製 2-(4-アセチルチオ-3-メチル-2-オキソアゼチン-1-イル)-2-クロル酢酸 *p*-ニトロベンジルエステル (ラセミ体 シス-トランス 混合物) の TLO: $R_f = 0.62$ (トルエン/酢酸エチル 2:3)。

b) 得られた粗製 2-(4-アセチルチオ-3-メチル-2-オキソアゼチン-1-イル)-2-クロル酢酸 *p*-ニトロベンジルエステルを無水ジオキサソ 12 ml に溶解し、ポリ-ヒュニツヒ塩

基酢酸 *p*-ニトロベンジルエステル (ラセミ体 シス-トランス 混合物) 118 mg の無水トルエン 50 ml 中の溶液に添加し、この混合物を窒素雰囲気下 90℃ で48時間かきまぜる。溶剤を真空中で蒸発し、残さをトルエン/酢酸エチル (19:1) を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理する。標準化合物の シス-トランス 混合物 (1:4) が次の物理化学的性質を持つ黄色油状物の形で得られる。

TLO: $R_f = 0.59$ (トルエン/酢酸エチル 2:3); IR スペクトル (OH_2O_2): 5.6、5.85、6.3、6.55、7.4、8.3 および 9.25 μ に吸収帯; NMR スペクトル ($\text{ODCl}_3/100\text{Mc}$, ppm): 8.4~8.2, 2H; 7.75~7.76, 2H, m; 5.7~5.2, 3H, m; 4.1~3.6, 1H, m; 2.4, 2.43, 3H, 2s; 1.6~1.4, 3H, 2d。

例 5

2,6-ジメチル-2-ペネム-3-カルボン酸 (ラセミ体 シス-トランス 混合物)

0.2 M 重炭酸ナトリウム水溶液 2 ml および 10% パラジウム/炭素懸濁液 100 mg を、2,6-ジメチル

2-ペネム-3-カルボン酸 *p*-ニトロベンジルエステル (ラセミ体 シス-トランス 混合物 1:4) 47 等 (0.14 m モル) の無水酢酸エチル 8 ml 中の溶液に添加し、この混合物を水素雰囲気下常温で40分間かきまぜる。けいそう土によりこの水素添加混合物から触媒をろ過し、残さを 0.2 M 重炭酸ナトリウム溶液でそして酢酸エチルで数回洗浄する。水性相を塩化メチレンで洗浄し、5% ぐえん酸水溶液で酸性にし、塩化メチレンで充分抽出する。合併した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空蒸発により濃縮し、高真空下で乾燥する。得られた標置化合物 (シス-トランス 混合物 ~ 1:4) は次の物理化学的性質を持つ。

TLO: $R_f = 0.28$ (トルエン/酢酸エチル/酢酸 60:40:5); IR スペクトル (CH_2Cl_2): 3.5, 5.6, 5.95 および 6.3 μ に吸収帯; NMR スペクトル ($\text{DMSO}-d_6/100\text{Mc}$, ppm): 5.65, 1H, q; 3.3 ~ 3.9, 2H, m (+ H_2O); 2.28, 3H, s; 融点 119°。

例 6

グラフ処理すると、次の物理化学的性質を持つ標置化合物の殆んど純粋な トランス-異性体が得られる。

TLO: $R_f = 0.38$ (トルエン/酢酸エチル 2:3); IR スペクトル (CH_2Cl_2): 2.95, 5.6, 5.87, 7.37, 7.45, 8.62 および 8.82 μ に吸収帯; NMR スペクトル ($\text{ODCl}_3/100\text{Mc}$, ppm): 6.55, 1H, m (D_2O で交換); 4.9, 1H, d, $J = 2\text{Hz}$; 3.35 ~ 3.05, 1H, m; 2.38, 3H, s; 1.4, 3H, d, $J = 7\text{Hz}$ 。

次に シス-および トランス-異性体の混合物を単離する。

例 8

2-(4-アセチルチオ-3-メチル-2-オキソアゼチン-1-イル)-2-ヒドロキシ酢酸 *p*-ニトロベンジルエステル (ラセミ体 トランス 化合物)

2-エトキシ-2-ヒドロキシ酢酸 *p*-ニトロベンジルエステル 5 g のトルエン 100 ml とジメチルホルムアミド 25 ml の混合物中の溶液を 4-アセ

2,6-ジメチル-2-ペネム-3-カルボン酸のナトリウム塩 (ラセミ体 シス-トランス 混合物)

2,6-ジメチル-2-ペネム-3-カルボン酸 50 等の当量の重炭酸ナトリウム水溶液中の溶液を真空蒸発により濃縮し、高真空下で乾燥する。

例 7

4-アセチルチオ-3-メチル-2-オキソアゼチン (ラセミ体 トランス 化合物)

チオ酢酸 1.5 ml の 1 N 水酸化ナトリウム溶液 20.5 ml 中の溶液を 4-アセトキシ-3-メチルアゼチン-2-オン (K. Klaus 等, Lieb. Ann. Chem., 1974, 539 により製造; 3:1 の比率の シス-および トランス-異性体のラセミ体混合物、融点 53 ~ 65°C) 2 g の水 5.16 ml およびアセトン 1.25 ml 中の溶液に重炭酸ナトリウム下室温で滴加し、この混合物を同じ温度で 3 時間かきまぜる。この反応混合物を塩化メチレンで充分に抽出する。合併した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空蒸発により濃縮する。残さをトルエン/酢酸エチル (9:1) を用いシリカゲル 150 g 上でクロマト

グラーフ処理すると、次の物理化学的性質を持つ標置化合物の殆んど純粋な トランス-異性体が得られる。

TLO: $R_f = 0.38$ (トルエン/酢酸エチル 2:3); IR スペクトル (CH_2Cl_2): 2.95, 5.6, 5.87, 7.37, 7.45, 8.62 および 8.82 μ に吸収帯; NMR スペクトル ($\text{ODCl}_3/100\text{Mc}$, ppm): 6.55, 1H, m (D_2O で交換); 4.9, 1H, d, $J = 2\text{Hz}$; 3.35 ~ 3.05, 1H, m; 2.38, 3H, s; 1.4, 3H, d, $J = 7\text{Hz}$ 。

次に シス-および トランス-異性体の混合物を単離する。

TLO: $R_f = 0.33$ (トルエン/酢酸エチル 2:3); IR スペクトル (CH_2Cl_2): 2.85, 5.6, 5.7, 5.87, 6.2, 6.52, 7.4, 8.28 および 9~9.2 μ に吸収帯。

例 9

2-(4-アセチルチオ-3-メチル-2-オキソアゼチン-1-イル)-2-トリブエニルホスホラニリデン酢酸 *p*-ニトロベンジルエス

ル(ラセミ体トランス化合物)

a) 2-(4-アセチルチオ-3-メチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシ酢酸 p-ニトロベンジルエステル(ラセミ体トランス化合物) 3 g の無水ジオキササン 75 ml 中の溶液を、ポリ-ヒュニツヒ塩基 13.5 g の無水ジオキササン 35 ml 中の溶液で既に 30 分間かきまぜたものに添加する。塩化チオニル 2.4 ml の無水ジオキササン 22.4 ml 中の溶液を添加した後、反応混合物を窒素雰囲気下室温で 100 分間かきまぜる。ポリ-ヒュニツヒ塩基をろ過し、ジオキササンで洗浄し、ろ液を真空蒸発により濃縮する。

粗製 2-(4-アセチルチオ-3-メチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-2-クロル酢酸 p-ニトロベンジルエステル(ラセミ体トランス化合物)の TLO :

b) こうして得た粗製 2-(4-アセチルチオ-3-メチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-2-クロル酢酸 p-ニトロベンジルエステルを無水ジオキササン 175 ml に溶解し、ポリ-ヒュニツ

ヒ塩基 13.5 g を添加し、次にトリフエニルホスフィン 4.2 g を添加し、この混合物を窒素雰囲気下 50℃で 12 時間かきまぜる。ポリ-ヒュニツヒ塩基をろ過し、ジオキササンで洗浄し、ろ液および洗浄液を一緒にして真空蒸発により濃縮する。残さをトルエン/酢酸エチルを用いてシリカゲル上でクロマトグラフ処理し、次の物理化学的性質を持つトランス標題化合物が得られる。

TLO : $R_f = 0.24$ (トルエン/酢酸エチル 2 : 3) ; IR スペクトル (CH_2Cl_2) : 5.67, 5.9, 6.15, 6.55, 7.4 および 9.0 μ に吸収帯。

例 10

2,6-ジメチル-2-ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(ラセミ体トランス化合物)

触媒量の p-ヒドロキシキノンを 2-(4-アセチルチオ-3-メチル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-3-トリフエニルホスホラニリデン酢酸 p-ニトロベンジルエステル(ラセミ体トランス化合物) 363 mg の無水トルエン 180 ml 中の

溶液に添加し、この混合物を窒素雰囲気下 90℃で 48 時間かきまぜる。溶剤を真空中で蒸発し、残さをトルエン/酢酸エチル (19 : 1) を用いシリカゲル 20 g 上でクロマトグラフ処理する。融点 141 ~ 143℃で次の物理化学的性質を持つ黄色結晶の形でトランス標題化合物が得られる。

TLO : $R_f = 0.6$ (トルエン/酢酸エチル 2 : 3) ; IR スペクトル (CH_2Cl_2) : 3.4, 5.57, 5.82, 6.27, 6.55, 7.4, 7.6, 8.3 および 9.22 μ に吸収帯 ; NMR スペクトル ($\text{CDCl}_3/100 \text{ Mc, ppm}$) : 8.25 ~ 8.15, 2H, m ; 7.65 ~ 7.56, 2H, m ; 5.55 ~ 5.12, 3H, m+d ($J=1.5 \text{ Hz}$) ; 3.9 ~ 3.6, 1H, m ; 2.36, 3H, s ; 1.5, 3H, d。

例 11

2,6-ジメチル-2-ペネム-3-カルボン酸(ラセミ体トランス化合物)

0.2 N 重炭酸ナトリウム水溶液 3 ml および 10% パラジウム/炭素酸床 150 mg を 2,3-ジメチル-2-ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(ラセミ体トランス化合物) 80 mg (0.24

m モル) の無水酢酸エチル 5 ml 中の溶液に添加し、この混合物を窒素雰囲気下常圧で 50 分間かきまぜる。触媒をけいそう土により水素化混合物からろ過し、0.2 N 重炭酸ナトリウム溶液そして酢酸エチルで数回洗浄する。水性相を塩化メチレンで洗浄し、0.5% クエン酸水溶液で酸性にし、塩化メチレンで充分に抽出する。合併した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空蒸発により濃縮し、高真空中で乾燥する。こうして得た標題化合物は次の物理化学的性質を持つ。

融点 : 119° (分解) ; TLO : $R_f = 0.3$ (トルエン/酢酸エチル/酢酸 60 : 40 : 5) ; IR スペクトル (KBr) : 3.3 ~ 3.5, 5.62, 6.0, 6.35, 6.95, 7.55 および 7.85 μ に吸収帯 ; NMR スペクトル ($\text{DMSO}-d_6/100 \text{ Mc, ppm}$) : 5.38, 1H, d ($J=1.5 \text{ Hz}$) ; 3.7, 1H, m ; 3.4, 1H, m (D_2O で交換) ; 2.28, 3H, s ; 1.34, 3H, d。

例 12

4-アセチルチオ-3-イソプロピル-2-オキソアゼチジン(ラセミ体トランス化合物)

チオ酢酸 0.52 ml の 1 N 水酸化ナトリウム溶液 7 ml 中の溶液を 4-アセトキシ-3-イソプロピルアゼチジン-2-オン (シス-およびトランス-異性体の比率 1 : 3 のラセミ体混合物) 750 mg (4.38 mmol) の水 3.6 ml およびアセトン 0.9 ml 中の溶液に逐量雰囲気下室温で滴加し、この混合物を同じ温度で 75 分間かきまぜる。この反応混合物を塩化メチレンで十分に抽出する。合併した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空蒸発により濃縮する。残さをトルエン/酢酸エチル (4 : 1) を用いてシリカゲル 40g 上でクロマトグラフ処理すると、トランス-標置化合物が得られる。

TLO : $R_f = 0.4$ (トルエン/酢酸エチル 2 : 3) ; IR スペクトル (CH_2Cl_2) : 2.95, 3.37, 5.62, 5.87 および 8.8 μ に吸収帯 ; NMR スペクトル ($\text{CDCl}_3/100\text{Mc}$, ppm) : 6.35, 1H, m (D_2O で交換) ; 5.04, 1H, d ($J = 2.5\text{ Hz}$) ; 3.0, 1H, m ; 2.37, 3H, s ; 2.1, 1H, m ; 1.05, 3H, m。

原料は次のようにして作られる :

a) イソバレルアルデヒド 172.28g (216.6 mmol,

2 モル)、無水酢酸 306 g (283 mmol) および新たに溶解した酢酸カリウム 24 g の混合物を 17 時間濃縮する。冷却した混合物を有機相が中性反応になるまで 5% 炭酸ナトリウム溶液で洗浄する。水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した後、得られた油状物を蒸留する。沸点 135 ~ 140°C / 760 mmHg の 3-メチルブト-1-エニルアセテート (シス-トランス混合物 1 : 4) が得られる。

b) N-クロルスルホニルイソシアネート 8.72 ml の無水塩化メチレン 10 ml 中の溶液を 3-メチルブト-1-エニルアセテート (シス-トランス混合物 1 : 4) 12.8g (0.1 モル) の無水塩化メチレン 40 ml 中の溶液に逐量雰囲気下室温で滴加する。4 時間後にこの反応混合物を水 10 ml、水 45 g、重炭酸ナトリウム 24g および亜硫酸ナトリウム 8.3 g の混合物に徐々に注ぐ。温度は場合により水を添加することにより 0 ~ 5°C に保つ。略 30 分後に有機相は中性反応を示し、次いでこれを分離する。水性相を塩化メチレンで抽出する。有機相を合併し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空蒸発

により濃縮する。残さをトルエン/酢酸エチルを用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理すると、略 1 : 3 の比率の 4-アセトキシ-3-イソプロピルアゼチジン-2-オンのシス-トランス混合物が得られる。

TLO : $R_f = 0.3$ (トルエン/酢酸エチル 2 : 3) ; IR スペクトル (塩化メチレン中) : 2.95, 3.37, 5.6, 5.72, 7.32, 8.1, 9.7 および 10.2 μ に吸収帯 ; NMR スペクトル ($\text{CDCl}_3/100\text{Mc}$, ppm) : 6.75, 1H, m (D_2O で交換) ; 5.85, d, $J = 4.5\text{ Hz}$ (シス) および 5.6, d, $J = 1.5\text{ Hz}$ (トランス) 1H ; 3.03, 1H, m ; 2.1, 3H, s ; 2.3 ~ 1.8, 1H, m ; 1.1, 6H, m。

例 13

2-(4-アセチルチオ-3-イソプロピル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシ酢酸 p-ニトロベンジルエステル (ラセミ体トランス化合物)

2-エトキシ-2-ヒドロキシ酢酸 p-ニトロベンジルエステル 1.9 g を 4-アセチルチオ-3-

-イソプロピル-2-オキソアゼチジン (ラセミ体トランス化合物) 616 mg (3.3 mmol) のトルエン 48 ml およびジメチルホルムアミド 10.5 ml 中の溶液に室温で添加する。新たに乾燥した分子フルイを添加した後、この混合物を逐量雰囲気下室温で 15 時間そして 50°C で 2 時間かきまぜる。分子フルイをろ過し、トルエンで洗浄し、ろ液および洗浄液を一緒にして真空蒸発により濃縮する。残さを高真空中で乾燥し、トルエン/酢酸エチル (9 : 1) を用いシリカゲル 60g 上でクロマトグラフ処理する。未反応 2-エトキシ-2-ヒドロキシ酢酸 p-ニトロベンジルエステルで適度に汚染された標置化合物の 2 種類のトランス-異性体 が得られ、これは次の物理化学的性質を持つている。

TLO : $R_f = 0.4$ および 0.37 (トルエン/酢酸エチル 2 : 3) ; IR スペクトル (CH_2Cl_2) : 5.62, 5.68, 6.55 および 7.42 μ に吸収帯。

例 14

2-(4-アセチルチオ-3-イソプロピル-

2-オキソアゼチジン-1-イル)-2-トリフ
エニルホスホラニリデン酢酸 p-ニトロベンジル
エステル(ラセミ体トランス化合物)

a) 2-(4-アセチルチオ-3-イソプロピル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシ酢酸 p-ニトロベンジルエステル(ラセミ体トランス化合物) 1.175 g の無水ジオキサン 21 ml 中の溶液を、ポリ-ヒュニツヒ塩基 3.8 g の無水ジオキサン 10 ml 中の溶液で既に 30 分間かきまぜたものに添加する。塩化チオニル 0.67 ml の無水ジオキサン 6.3 ml 中の溶液を滴加した後、この反応混合物を窒素雰囲気下室温で 90 分間かきまぜる。ポリ-ヒュニツヒ塩基をろ過し、ジオキサンの溶液を真空蒸発により濃縮する。こうして得た粗製の 2-(4-アセチルチオ-3-イソプロピル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-2-クロル酢酸 p-ニトロベンジルエステル(ラセミ体トランス化合物) は更に精製することができる。

b) こうして得た粗製 2-(4-アセチルチオ

-3-イソプロピル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-2-クロル酢酸 p-ニトロベンジルエステルを無水ジオキサン 50 ml に溶解し、ポリ-ヒュニツヒ塩基 3.8 g を添加し、この混合物を 30 分間かきまぜ、次にトリフエニルホスフィン 1.18 g を添加し、この混合物を窒素雰囲気下 50 °C で 15 時間かきまぜる。ポリ-ヒュニツヒ塩基をろ過し、ジオキサンで洗浄し、ろ液および洗浄液を一括にして真空蒸発により濃縮する。残さをトルエン/酢酸エチル(7:3)を用いシリカゲル 60 g 上でクロマトグラフ処理し、次の物理化学的性質を持つトランス標置化合物が得られる。

TLO: $R_f = 0.25$ (トルエン/酢酸エチル 2:3); IR スペクトル (CH_2Cl_2): 5.7, 5.9, 6.17, 6.55, 7.42 および 9.05 μ に吸収帯。

例 15

2-メチル-6-イソプロピル-2-ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(ラセミ体トランス化合物)

炭酸量の p-ヒドロキシキノンを 2-(4-ア

セチルチオ-3-イソプロピル-3-オキソアゼチジン-1-イル)-2-トリフエニルホスホラニリデン酢酸 p-ニトロベンジルエステル(ラセミ体トランス化合物) 660 等の無水トルエン 300 ml 中の溶液に添加し、この混合物を窒素雰囲気下 90 °C で 48 時間かきまぜる。溶剤を真空乾燥し、残さをトルエン/酢酸エチル(19:1)を用いシリカゲル 30 g 上でクロマトグラフ処理する。ジメチルエーテル/塩化メチレンから結晶させることにより次の物理化学的性質を持つた無色結晶の形のトランス標置化合物が得られる。

融点: 138 ~ 139 °C; TLO: $R_f = 0.59$ (トルエン/酢酸エチル 2:3); IR スペクトル (CH_2Cl_2): 5.57, 5.82, 6.27, 6.55, 7.4 および 7.6 μ に吸収帯; NMR スペクトル ($\text{CDCl}_3/100\text{Mc}$, ppm): 8.3 ~ 8.2, 2H, m; 7.5 ~ 7.4, 2H, m; 5.75 ~ 5.1, 3H, m; 3.6 ~ 3.5, 1H, dd ($J = 8$ および 1.5 Hz); 2.35, 3H, s; 1.07, 6H, m。

例 16

2-メチル-6-イソプロピル-2-ペネム-

3-カルボン酸(ラセミ体トランス化合物)

0.2 N 重炭酸ナトリウム水溶液 4 ml および 10% バラジウム/炭素触媒 50 等を 2-メチル-6-イソプロピル-2-ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(ラセミ体トランス化合物) 100 等の無水酢酸エチル 7 ml 中の溶液に添加し、この混合物を水素雰囲気下常圧で 30 分間かきまぜる。けいそう土により水素化混合物から触媒をろ過し、0.2 N 重炭酸ナトリウム溶液および酢酸エチルで数回洗浄する。水性相を塩化メチレンで洗浄し、5% ぐえん酸水溶液で酸性にし、塩化メチレンで十分に抽出する。合併した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空蒸発により濃縮し、高真空中で乾燥する。こうして得た標置化合物は次の物理化学的性質を持つ。

融点: 140 ~ 143 °C (分解); TLO: $R_f = 0.37$ (トルエン/酢酸エチル/酢酸 60:40:5); IR スペクトル (KBr): 3.5, 5.62, 6.0, 6.35, 6.9, 7.52, 7.8 および 8.0 μ に吸収帯; NMR スペクトル ($\text{DMSO}-d_6/100\text{Mc}$, ppm): 5.52, 1H, d ($J =$

1.5 Hz); 3.56, 1H + 2H₂O, dd (J=1.5 および 7.5 Hz); 2.26, 3H, s; 2.04, 1H, m; 1 ~ 0.9, 6H, m。

例 17

チオ酢酸 0.76 g (10mmol) の 1 N 水酸化ナトリウム溶液 10 ml 中の溶液を 4-アセトキシ-3-ベンジルアゼチジン-2-オン (比率 9:13 の シス および トランス-異性体のラセミ体混合物)

2.19 g (10mmol) のジオキサン 10 ml 中の溶液に窒素雰囲気下室温で滴加し、この混合物を同じ温度で 3 時間かきまぜる。この反応混合物を塩化メチレンで十分に抽出する。合併した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空蒸発により濃縮する。残さをトルエン/酢酸エチル (9:1) を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理し、標置化合物の比率 2:10 の シス-トランス混合物が得られる。塩化メチレン/ヘキサンから -10℃ で再結晶することにより融点 42 ~ 43℃ の純粋な トランス化合物が得られる。

TLC: R_f = 0.52 (トルエン/酢酸エチル 1:

1); IR スペクトル (CH₂Cl₂): 2.95, 5.65, 5.95, 7.40, 8.8 および 10.5 μ に吸収帯; NMR スペクトル (ODCl₃/100Mc, ppm): 7.24, 5H, m; 6.60, 1H, b; 4.99, 1H, d (J=2Hz); 3.45, 1H, dq (J_s=8Hz, J_c=6Hz, J_d=2Hz); 3.18, 1H, q (J_A=15Hz, J_c=6Hz); 3.00, 1H, q (J_A=15Hz, J_s=8Hz); 2.30, 3H, s。

原料は次のようにして作られる:

a) 3-フェニルプロピオンアルデヒド 25g (0.186 mol)、無水酢酸 50 ml およびピリジン 50 ml の混合物を 100℃ で 15 時間かきまぜ、次に水ジエット真空下で蒸発により濃縮する。残さを塩化メチレンに溶解し、5% 重炭酸ナトリウム水溶液およびクエン酸溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶剤を真空中で除去する。残さを真空蒸留する。沸点 61 ~ 65℃/1mmHg の 3-フェニルプロプ-1-エニルアセテート (シス-トランス混合物 1:1) が得られる。

b) 3-フェニルプロプ-1-エニルアセテート (シス-トランス混合物 1:1) 17.6g (0.1

mol) および N-クロルスルホンイソシアネート 14.15 g (0.1 mol) の 0℃ で調製した混合物を 10 ~ 15℃ で 6 時間かきまぜる。この反応混合物を冷塩化メチレン 100 ml で希釈し、水 10 ml、水 45 g、重炭酸ナトリウム 24 g および亜硫酸ナトリウム 17 g の混合物に徐々に注ぐ。ろ過後に有機相を分離する。水性相を塩化メチレンで抽出する。有機相を合併し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空蒸発により濃縮する。残さをトルエン/酢酸エチル (9:1 ~ 8:2) を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理し、4-アセトキシ-3-ベンジルアゼチジン-2-オンの比率 9:13 の シス-トランス混合物が得られる。

TLC: R_f = 0.5 (トルエン/酢酸エチル 1:1); IR スペクトル (塩化メチレン中): 2.95, 5.6, 5.75, 7.35, 8.15, 8.65, 9.6 および 10.25 μ に吸収帯; NMR スペクトル (ODCl₃/100Mc, ppm): 2.04, s および 2.08, s, 3H; 2.95 ~ 3.15, 2H, m; 3.35 ~ 3.8, 1H, m; 5.50, 0.6H, d (J=2Hz (トランス)); 5.86, 0.4H, d (J=

4Hz (シス)); 更に 6.80 ~ 7.45 に信号あり。

例 18

2-(4-アセチルチオ-3-ベンジル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシ酢酸 p-ニトロベンジルエステル (ラセミ体 トランス化合物)

2-エトキシ-2-ヒドロキシ酢酸 p-ニトロベンジルエステル 2 g を 4-アセチルチオ-3-ベンジル-3-オキソアゼチジン (ラセミ体 トランス化合物) 0.73 g (3.1 mmol) のトルエン 50 ml およびジメチルホルムアミド 20 ml 中の溶液に室温で添加する。新たに乾燥した分子フルイを添加した後、この混合物を窒素雰囲気下室温でそして次に 50℃ で 2 時間かきまぜる。分子フルイをろ過し、トルエンで洗浄し、ろ液および洗浄液を一掃にして真空蒸発により濃縮する。残さをトルエン/酢酸エチル (9:1 ~ 4:1) を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理する。未反応 2-エトキシ-2-ヒドロキシ酢酸 p-ニトロベンジルエステルで僅かに汚染されている標置化合物の 2 種

類のトランス-異性体を得られ、これは次の物理化学的性質を持つている。

TLO: R_f = 0.57 (トルエン/酢酸エチル 1:1); IR スペクトル (OH₂O₂): 2.85, 5.60, 5.70, 6.00, 6.20, 6.55, 7.40, 8.25, 9.00 および 11.75 μ に吸収帯。

例 19

2-(4-アセチルチオ-3-ベンジル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-2-トリフエニルホスホラニリデン酢酸 p-ニトロベンジルエステル (ラセミ体トランス化合物)

a) ポリ-ヒュニツヒ塩基 6 g を 2-(4-アセチルチオ-3-ベンジル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシ酢酸 p-ニトロベンジルエステル (ラセミ体トランス化合物) 1.5 g の乾燥ジオキサン 20 ml 中の溶液に添加する。塩化チオニル 1.5 ml のジオキサン 10 ml 中の溶液を添加した後、この反応混合物を窒素雰囲気下室温で 60 分間かきまぜる。ポリ-ヒュニツヒをろ過し、ジオキサンで洗浄し、ろ液を真空蒸発により濃縮

する。こうして得た粗製の 2-(4-アセチルチオ-3-ベンジル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-2-クロル酢酸 p-ニトロベンジルエステル (ラセミ体トランス化合物) は更に精製することなく次の工程に使用することができる。

b) 得られた粗製 2-(4-アセチルチオ-3-イソプロピル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-2-クロル酢酸 p-ニトロベンジルエステルを乾燥ジオキサン 20 ml に溶解し、ポリ-ヒュニツヒ塩基を添加し、この混合物を 30 分間かきまぜ、次にトリフエニルホスフィン 1.5 g を添加し、この混合物を窒素雰囲気下 50℃ で一晩かきまぜる。ポリ-ヒュニツヒ塩基をろ過し、ジオキサンで洗浄し、ろ液および洗浄液を一掃にして真空蒸発により濃縮する。残さをトルエン/酢酸エチル (9:1 ~ 1:1) を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理し、次の物理化学的性質を持つたトランス-異性化合物が得られる。

TLO: R_f = 0.50 (トルエン/酢酸エチル 1:1); IR スペクトル (OH₂O₂): 5.7, 5.9, 6.2,

6.55, 7.00, 7.42, 9.05 および 11.75 μ に吸収帯。

例 20

2-メチル-6-ベンジル-2-ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (ラセミ体トランス化合物)

触媒量の p-ヒドロキシキノンを 2-(4-アセチルチオ-3-ベンジル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-2-トリフエニルホスホラニリデン酢酸 p-ニトロベンジルエステル (ラセミ体トランス化合物) 0.90 g (1.3 mmol) の乾燥トルエン 50 ml 中の溶液に添加し、この混合物を窒素雰囲気下 90℃ で 2 日間かきまぜる。溶剤を真空中で蒸発し、残さをトルエン/酢酸エチル (9:1) を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理する。塩化メチレン/ジエチルエーテルから結晶させることによりトランス-異性化合物が得られ、これは次の物理化学的性質を持つている。

融点: 182 ~ 183℃; TLO: R_f = 0.85 (トルエン/酢酸エチル 1:1); IR スペクトル (OH₂O₂): 5.80, 5.85, 6.30, 6.55, 7.4, 7.6,

8.25, 8.55, 9.25 および 11.70 μ に吸収帯; NMR スペクトル (ODCl₃/100Mc, ppm): 2.36, 3H, s; 3.12, 1H, dd (J_A = 14 Hz, J_B = 9 Hz); 3.34, 1H, dd (J_A = 14 Hz, J_C = 6 Hz); 4.03, 1H, dd (J_B = 9 Hz, J_C = 6 Hz, J_D = 2 Hz); 5.40, 1H, d (J_D = 2 Hz); 5.25, 1H, d (J = 14 Hz); 5.45, 1H, d (J = 14 Hz); 7.30, 5H, m; 7.66, 2H, d (J = 9 Hz); 8.27, 2H, d (J = 9 Hz)。

例 21

2-メチル-6-ベンジル-2-ベネム-3-カルボン酸 (ラセミ体トランス化合物)

0.2 M 重炭酸ナトリウム水溶液 8 ml および 10% 水酸化ナトリウム/炭素触媒 400 mg を 2-メチル-6-ベンジル-2-ベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (ラセミ体トランス化合物) 200 mg の無水酢酸エチル 12 ml 中の溶液に添加し、この混合物を窒素雰囲気下常圧で 60 分間かきまぜる。けいそう土により触媒を水酸化混合物からろ過する。水性相を分離し、5% ぐえん酸水溶液で

酸性にし、塩化メチレンで充分に抽出する。合併した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空蒸発により濃縮し、高真空中で乾燥する。得られた環過化合物は次の物理化学的性質を持つ。

TLO: $R_f = 0.31$ (トルエン/酢酸エチル/酢酸 60:40:5); IR スペクトル (KBr): 3.20 ~ 4.30 μ , 5.65, 6.0, 6.35, 6.9, 7.5, 7.9 および 8.2 μ に吸収帯。

例 22

4-エチルチオカルボニルチオ-3-イソプロピル-2-オキソアゼチジン (ラセミ体トランス化合物)

カリウムエチルトリチオカーボネート 230 等の水 1.5 ml 中の溶液を 4-アセトキシ-3-イソプロピルアゼチジン-2-オン (比率 1:3 のジス-およびトランス-異性体のラセミ体混合物) 195 等 (1.14 mmol) の水 1 ml およびアセトン 0.2 ml 中の溶液に窒素雰囲気中室温で滴加し、この混合物を同じ温度で 120 分間かきまぜる。この反応混合物を塩化メチレンで充分に抽出する。合

併した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空蒸発によつて濃縮する。残さをトルエン/酢酸エチル (9:1) を用いシリカゲル 12g 上でクロマトグラフ処理し、トランス標題化合物が得られる。

融点: 65 ~ 66°C; TLO: $R_f = 0.5$ (トルエン/酢酸エチル 2:3); IR スペクトル (CH_2Cl_2): 2.95, 3.37, 5.62 および 9.25 μ に吸収帯; NMR スペクトル ($\text{CDCl}_3/100\text{Mc}$, ppm): 6.65, 1H, m (D_2O で交換); 5.4, 1H, d ($J=2.5\text{Hz}$); 3.39, 2H, q; 3.05, 1H, m; 2.15, 1H, m; 1.38, 3H, t; 1.1, 6H, m。

例 23

2-(4-エチルチオチオカルボニルチオ-3-イソプロピル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシ酢酸 p-ニトロベンジルエステル (ラセミ体トランス化合物)

2-エトキシ-2-ヒドロキシ酢酸 p-ニトロベンジルエステル 311 等を 4-エチルチオチオカルボニルチオ-3-イソプロピル-2-オキソアゼチジン (ラセミ体トランス化合物) 137 等 (0.55

mmol) のトルエン 8 ml およびジメチルホルムアミド 2 ml 中の溶液に室温で添加する。新たに乾燥した分子フルイを添加した後、この混合物を窒素雰囲気下室温で 15 時間そして次に 50°C で 2 時間かきまぜる。分子フルイをろ過し、トルエンを洗浄し、ろ液および洗浄液を一掃にして真空蒸発により濃縮する。残さを高真空中で乾燥し、トルエン/酢酸エチル (9:1) を用いシリカゲル 80g 上でクロマトグラフ処理する。未反応 2-エトキシ-2-ヒドロキシ酢酸 p-ニトロベンジルエステルにより僅かに汚染された環過化合物の 2 種類のトランス-異性体を得られ、これは次の物理化学的性質を持つ。

TLO: $R_f = 0.4$ (トルエン/酢酸エチル 2:3); IR スペクトル (CH_2Cl_2): 5.62, 5.7, 6.55, 7.42, 8.2 および 9.2 μ に吸収帯。

例 24

2-(4-エチルチオチオカルボニルチオ-3-イソプロピル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-2-トリフエニルホスホラニリデン酢酸 p

-ニトロベンジルエステル (ラセミ体トランス化合物)

2-(4-エチルチオチオカルボニルチオ-3-イソプロピル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシ酢酸 p-ニトロベンジルエステル (ラセミ体トランス化合物) 606 等の無水テトラヒドロフラン 6 ml 中の溶液を -15°C に冷却し、塩化チオニル 0.16 ml (2.23 mmol) をして次にトリエチルアミン 0.31 ml の無水テトラヒドロフラン 0.3 ml 中の溶液をかきまぜながら徐々に添加する。この反応混合物を 0°C で 1 時間かきまぜ、冷塩化メチレン 30 ml を添加し、この混合物を氷冷 2 N 塩酸で洗浄する。有機相を中性反応になるまで水で洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥し、真空蒸発により濃縮する。こうして得た 2-(4-エチルチオチオカルボニルチオ-3-イソプロピル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-2-クロル酢酸 p-ニトロベンジルエステルを乾燥テトラヒドロフラン 1.5 ml に溶解し、トリフエニルホスフィン 0.71g を添加し、この混合物を窒素雰

気下室温で一晩かきまぜる。この反応混合物を塩化メチレンで洗浄し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液そして水で順次洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空蒸発により濃縮する。残さをトルエン/酢酸エテル(9:1)を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理することにより標題化合物が得られる。

TLO: R_f = 0.5 (トルエン/酢酸エテル 2:3)
; IR スペクトル (OH₂O₂): 3.4, 5.7, 6.15, 6.55, 7.45, 9.05 および 9.25 μ に吸収帯。

例 25

2-エチルチオ-6-イソプロピル-2-ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (ラセミ体トランス化合物)

2-(4-エチルチオチオカルボニルチオ-3-イソプロピル-2-オキソアゼチジン-1-イル)-2-トリフェニルホスホラニリデン酢酸 p-ニトロベンジルエステル (ラセミ体トランス化合物) 600 号 (0.855 mmol) の無水。オキシレン 250 ml 中の溶液に触媒量の p-ヒドロキシキノ

1 回そして次に酢酸エテルで数回洗浄する。水性相を塩化メチレンで洗浄し、5% ぐえん酸水溶液で酸性にし、塩化メチレンで充分に抽出する。合併した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空蒸発により濃縮し、高真空中で乾燥する。こうして得た標題化合物は次の物理化学的性質を持つ。

TLO: R_f = 0.35 (トルエン/酢酸エテル/酢酸 60:40:5); IR スペクトル (KBr): 3.5, 5.62, 6.0, 6.75, 6.9, 7.52, 7.9, 8.15 および 8.9 μ に吸収帯。

例 27

6-シアゾベニシラン酸メチルエステル

西ドイツ特許公開第 2 395 972 号明細書の記載と同様にして粗製 6- β -(N-ニトロソ)フエノキシアセトアミドベニシラン酸メチルエステル (米国特許第 3 880 837 号に従って製造) 1.01g を無水クロロホルム 75 ml に室温で溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 200 ml を添加した後、この混合物を 10~20 °C の温度で 9 時間かきまぜる。クロロ

ンを添加し、この混合物を窒素雰囲気中還流下で 48 時間かきまぜる。溶剤を真空蒸発し、残さをトルエン/酢酸エテル (19:1) を用いシリカゲル 35g 上でクロマトグラフ処理する。ジエチルエテル/塩化メチレンから結晶させることによりトランス標題化合物が無色結晶の形で得られる。

TLO: R_f = 0.62 (トルエン/酢酸エテル 2:3)
; IR スペクトル (OH₂O₂): 5.57, 5.9, 6.55, 7.4 および 7.52 μ に吸収帯。

例 28

2-エチルチオ-6-イソプロピル-2-ペネム-3-カルボン酸 (ラセミ体トランス化合物)

0.2 N 重炭酸ナトリウム水溶液 4 ml および 10% パラジウム/炭素触媒 150 号を 2-エチルチオ-6-イソプロピル-2-ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (ラセミ体トランス化合物) 100 号の無水酢酸エテル 6 ml 中の溶液に添加し、この混合物を窒素雰囲気下常圧で 240 分間かきまぜる。けいそう土により触媒を水素化混合物からろ過し、0.2 N 重炭酸ナトリウム溶液で

ホルム溶液を分離し、水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥する。溶剤を室温で真空蒸発した後、粗製シアゾ化合物が油状物の形で得られる。このものは更に精製することなく次の反応に使用することができる。

IR スペクトル (塩化メチレン中): 3.40, 4.80, 5.55, 5.70, 6.23, 6.80, 6.68, 7.75, 8.22, 8.55, 10.6 および 11.42 μ に特性吸収帯。

例 28

メタノール 5 ml および数滴の 90% 過塩素酸水溶液を粗製 6-シアゾベニシラン酸メチルエステル 2 g の無水塩化メチレン 15 ml 中の溶液に添加し、この混合物を室温で 15 分間かきまぜる。この反応混合物を塩化メチレン 30 ml で希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液、水および塩化ナトリウム溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空蒸発により濃縮する。残さをトルエン/酢酸エテル (9:1 および 4:1) を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理し、僅かに汚染されている標題化合物を得る。

IRスペクトル(塩化メチレン中): 3.40, 5.63, 5.70, 6.90, 7.30, 7.68, 8.25, 8.47, 8.90, 9.15, 9.70 および 9.86 μ に特性吸収帯。

例 29

6-メトキシペニシラン酸メチルエステル1-オキサイド

6-メトキシペニシラン酸メチルエステル473 号の塩化メチレン 10 ml 中の溶液を 0°C に冷却し、 α -クロロ過安息香酸 334 号を添加し、得られた懸濁物を同じ温度で 1 時間かきまぜる。この反応混合物を塩化メチレン 50 ml で希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液で 2 回をして水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥する。溶剤を真空蒸発し、残さをシリカゲル上でクロマトグラフ処理する。トルエン/酢酸エチル(9:1 および 4:1)を用いて揮発化合物が白色粉末の形で得られる。分析用試料を塩化メチレン/ジエチルエーテル/ペンタンから結晶させると、得られたものは次の物理化学的性質を持つ。

融点: 121°C; $\alpha_D^{20} = +281^\circ \pm 1^\circ$; IR スペクトル

2-[(3R, 4R)-4-(ベンズチアゾール-2-イルチオ)-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチルクロトン酸メチルエステル

トリエチルアミン 0.1 ml を 2-[(3R, 4R)-4-(ベンズチアゾール-2-イルチオ)-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチルクロトン酸メチルエステル 432 号の塩化メチレン 25 ml 中の溶液に添加し、この混合物を室温で 100 分間かきまぜる。この反応混合物を塩化メチレンで希釈し、くえん酸水溶液および水で各 2 回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶剤を真空下で除去する。残さをトルエン/酢酸エチル(9:1 および 4:1)を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理することにより精製し、油状物の形の揮発化合物が得られる。

IR スペクトル(塩化メチレン中): 3.40, 5.63, 5.78, 6.85, 7.03, 7.23, 7.32, 7.70, 8.15, 8.87, 9.00, 9.25 および 9.92 μ に特性吸収帯。

例 32

(塩化メチレン中): 3.40, 5.68, 5.70, 6.85, 6.97, 7.75, 8.20, 8.90 および 9.45 μ に特性吸収帯。

例 30

2-[(3R, 4R)-4-(ベンズチアゾール-2-イルチオ)-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチレン酪酸メチルエステル

6-メトキシペニシラン酸メチルエステル 307 号の溶液をトルエン 10 ml に溶解し、2-メルカプトベンズチアゾール 196.57 号を添加し、この混合物を 90 分間攪拌する。溶剤を真空蒸発し、残さをシリカゲル上でクロマトグラフ処理する。トルエン/酢酸エチル(9:1)で溶離することにより、揮発化合物が無色油状物の形で得られる。

IR スペクトル(塩化メチレン中): 3.40, 5.62, 5.72, 6.68, 6.35, 7.02, 7.25, 7.50, 8.10, 8.20, 8.60, 8.95, 9.55, 9.92 および 10.92 μ に特性吸収帯。

例 31

2-[(3R, 4R)-4-アセチルチオ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチルクロトン酸メチルエステル

2-[(3R, 4R)-4-(ベンズチアゾール-2-イルチオ)-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチルクロトン酸メチルエステル 372 号のジメチルホルムアミド 10 ml 中の溶液を -20°C に冷却し、ほう水素化ナトリウム 2 g のジメチルホルムアミド 200 ml 中の溶液 10 ml を添加し、この混合物を同じ温度で 30 分間かきまぜる。新たに蒸留した臭化アセチル 5 ml をこの反応混合物に添加し、この混合物を 0°C で更に 110 分間かきまぜる。ベンゼン 150 ml を添加した後、この反応混合物を重炭酸ナトリウム溶液および水で順次洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空蒸発により濃縮する。残さをトルエン/酢酸エチル(9:1)を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理した後、揮発化合物が僅かに黄色を帯びた油状物の形で得られる。

IR スペクトル(塩化メチレン中): 3.40, 5.

63、5.77、5.83、6.10、6.95、7.20、7.30、7.70、8.12、8.90、9.20、9.90、10.20、10.50 および 11.83 μ に特性吸収帯。

例 33

2-[(38.4R)-4-アセチルチオ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-オキソ酢酸メチルエステル

2-[(38.4R)-4-アセチルチオ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチルクロトン酸メチルエステル 87 号 (0.31 モル) の酢酸エチル 5 ml 中の -30℃ に冷却した溶液にオゾン 3 当量を供給する。この反応混合物を塩化メチレンで希釈し、10% 重炭酸ナトリウム水溶液を用い 2 分間振盪する。有機相を分離し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空蒸発により濃縮する。

得られる油状の標題化合物の IR スペクトル (塩化メチレン中) : 3.40、5.47、5.67、5.82、6.97、7.33、8.10、8.92、9.88 および 10.40 μ に特性吸収帯。得られる生成物は更に精製することな

く次の工程に使用することができる。

例 34

(38.4R)-4-アセチルチオ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン

2-[(38.4R)-4-アセチルチオ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-オキソ酢酸メチルエステル (粗製生成物) 71.20 号の 1% 水性メタノール 10 ml 中の溶液を室温で一晩かきまぜる。この反応混合物を塩化メチレンで希釈し、水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空蒸発により濃縮する。残さをトルエン/酢酸エチル (9:1) を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理し、標題化合物が得られる。

IR スペクトル (塩化メチレン中) : 2.95、3.40、5.60、5.88、7.00、7.37、7.52、8.25、8.70、8.85、10.6 および 12.15 μ に特性吸収帯。

例 35

2-[(38.4R)-4-アセチルチオ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-ヒドロキシ酢酸 p-ニトロベンジルエステル

2-エトキシ-2-ヒドロキシ酢酸 p-ニトロベンジルエステル 714 号および分子フルイ A 4.49 を (38.4R)-4-アセチルチオ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン 245 号のトルエン 8 ml とジメチルホルムアミド 2 ml との混合物中の溶液に添加し、この混合物を室温で一晩かきまぜる。混合物から分子フルイをろ過し、ろ液を真空蒸発により濃縮する。残さをシリカゲル上でクロマトグラフ処理し、トルエン/酢酸エチル (9:1 および 4:1) で溶離することにより、少量のグリオキシレートで汚染された標題化合物が得られる。

例 36

2-[(38.4R)-4-アセチルチオ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-トリフエニルホスホラニリデン酢酸 p-ニトロベンジルエステル

a) ポリ-ヒュニツヒ塩基 2 g のジオキサソ 8 ml 中の懸濁物を室温で 30 分間かきまぜ、ジオキサソ 12 ml 中に溶解した 2-[(38.4R)-4-アセチルチオ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-ヒドロキシ酢酸 p-ニトロベンジルエステル 832 号を添加し、次に塩化チオニル 0.54 ml のジオキサソ 10 ml 中の溶液を徐々に添加する。この混合物を室温で 2 時間かきまぜ、ポリ-ヒュニツヒ塩基をろ過し、ろ液を真空蒸発により濃縮する。残さをトルエン/酢酸エチル (1:1) を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理することにより精製し、粗製物の形で 2-[(38.4R)-4-アセチルチオ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-クロル酢酸 p-ニトロベンジルエステルが得られる。

b) トリフエニルホスフィン 812 号およびポリ-ヒュニツヒ塩基 3 g を 2-[(38.4R)-4-アセチルチオ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-クロル酢酸 p-ニトロベンジルエステル 833 号のジオキサソ 50 ml 中の溶液に添加し、この混合物を 50℃ で一晩かきまぜる。ポリ-ヒュニツヒ塩基をろ過により除去し、ろ液を真空蒸発により濃縮する。残さをトルエン/酢酸エチル (9:1、4:1 および 1:1) を用い

シリカゲル上でクロマトグラフ処理し、標置化合物が得られる。

IR スペクトル(塩化メチレン中): 3.40、5.67、5.85、6.15、6.55、6.97、7.42、8.0 および 9.03 μ に特性吸収帯。

例 37

(5R, 6R)-2-メチル-6-メトキシ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル

触媒量のハイドロキノンを 2-[(3R, 4R)-4-アセチルチオ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-トリフエニルホスホラニリデン酢酸 p-ニトロベンジルエステル 244 等の無水トルエン 100 ml 中の溶液に添加し、この混合物を窒素雰囲気下 90°C で 32 時間かきまぜる。トルエンを真空蒸発し、残さをトルエン/酢酸エチル (19:1) を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理する。標置化合物が白色固体物質の形で得られる。

IR スペクトル(塩化メチレン中): 3.40、5.

55、6.30、6.55、7.03、7.42、7.60、8.20、8.42、

8.60、8.90、9.20、9.60 および 11.7 μ に特性吸

収帯; NMR スペクトル (ODCl₃/100 Mc, ppm):

8.22, 2H, d (J=8 Hz); 7.64, 2H, d (J=8

Hz); 5.53, 1H, d (J=2 Hz); 5.35, 2H, AB;

4.91, 1H, d (J=2 Hz); 3.57, 3H, s; 2.37,

3H, s。

例 38

(5R, 6R)-2-メチル-6-メトキシ-2-ペネム-3-カルボン酸

10% パラジウム/炭素触媒 75 等を (5R, 6R)-2-メチル-6-メトキシ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル 34 等の酢酸エチル 2 ml と 2 M 重炭酸ナトリウム溶液との混合物中の溶液に添加し、この混合物を大気圧下室温で 1.5 時間水素添加する。この水素化混合物をけいそう土によりろ過し、ろ過残さを 2 M 重炭酸ナトリウム水溶液 1 ml および酢酸エチルで洗浄する。水性相をろ液から分離し、0.1 M 水性くえん酸で酸性にし、塩化メチレンで数回抽出する。合

併した塩化メチレン抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空蒸発により濃縮する。

得られた標置化合物の IR スペクトル(塩化メチレン中): 3.40、5.57、5.80、5.95、6.30、7.00、8.20 および 9.90 μ に特性吸収帯。

例 39

6 α -フェノキシアセトキシペニシラン酸メチルエステル

D. Hauser および H. P. Sigg; Helv. Chim. Acta 50, 1327 (1967) の記載と同様にして 6 β -(N-ニトロソ)-フェノキシアセトアミドペニシラン酸メチルエステル(米国特許 3880837 号による粗生成物) 7.4g (20.3 mmol) のベンゼン 100 ml 中の溶液を窒素雰囲気下 50°C で 3 時間かきまぜる。溶剤を真空蒸発し、残さをトルエン/酢酸エチル (9:1) を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理する。こうして得た油状生成物をジエチルエーテル/ヘキサンから再結晶し、融点 71°C の標置化合物が得られる。

$\alpha_D = 114^\circ \pm 1^\circ$ (OHOl₃); IR スペクトル(塩化

メチレン中): 3.4、5.6、5.7、6.25、6.69、7.17、8.28、8.55、9.05 および 9.18 μ に特性吸収帯。

例 40

6 α -フェノキシアセトキシペニシラン酸メチルエステル 1-オキナイド

50% m-クロル過安息香酸 1.1 g (1 当量) を 6 α -フェノキシアセトキシペニシラン酸メチルエステル 1.16 g (3.18 mmol) の無水塩化メチレン 30 ml 中の溶液に 0°C で少量逐次添加する。添加終了後、反応混合物を 0°C で 30 分間かきまぜ、塩化メチレンで希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液、水および塩化ナトリウム溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥する。溶剤を蒸発した後、残さをトルエン/酢酸エチル (4:1) を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理する。標置化合物が油状体の形で得られる。

TLO: R_f = 0.24 (トルエン/酢酸エチル 1:1)

; IR スペクトル(塩化メチレン中): 3.33、3.

41、5.57、5.72、6.27、6.72、7.0、8.25、8.6、

9.21 および 9.46 μ に特性吸収帯。

例 4 1

2-[(38,4R)-4-(ベンズチアゾール-2-イルシチオ)-3-フエノキシアセトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチレン酪酸メチルエステル

6- α -フエノキシアセトキシベニシラン酸メチルエステル1-オキサイド1.01g(2.65mmol)の溶液をトルエン30mlに溶解し、2-メルカプトベンズチアゾール445mg(2.65mmol)を添加し、この混合物を窒素雰囲気中で60分間還流する。溶剤を真空蒸留し、残さをシリカゲル上でクロマトグラフ処理する。トルエン/酢酸エチル(19:1)で分離することにより、標置化合物がかすかな色の油状物の形で得られる。

IRスペクトル(塩化メチレン中): 3.45, 5.62, 5.75, 6.27, 6.71, 6.89, 7.05, 7.30, 7.54, 7.68, 8.15, 8.55, 9.15, 9.35 および 9.95 μ に特性吸収帯; TLO:Rf=0.63(トルエン/酢酸エチル1:1)。

例 4 2

特性吸収帯; TLO:Rf=0.61(トルエン/酢酸エチル1:1)。

例 4 3

2-[(38,4R)-4-アセチルチオ-3-フエノキシアセトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチルクロトン酸メチルエステル
2-[(38,4R)-4-(ベンズチアゾール-2-イルシチオ)-3-フエノキシアセトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチルクロトン酸メチルエステル687mg(1.29mmol)のジメチルホルムアミド14ml中の溶液をほう水素化ナトリウム78mg(2mmol)のジメチルホルムアミド10ml中の溶液で-20℃に冷却したものに添加し、この混合物を同じ温度で10分間かきまぜる。新たに蒸留した臭化アセチル7mlをこの反応混合物に添加し、これを更に0℃で40分間かきまぜる。ベンゼン400mlを添加した後、反応混合物を重炭酸ナトリウム水溶液、水および塩化ナトリウム溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空蒸留により濃縮する。トルエン/酢酸エチル(

2-[(38,4R)-4-(ベンズチアゾール-2-イルシチオ)-3-フエノキシアセトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチルクロトン酸メチルエステル

トリエチルアミン0.4mlを2-[(38,4R)-4-(ベンズチアゾール-2-イルシチオ)-3-フエノキシアセトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチレン酪酸メチルエステル1.28g(2.41mmol)の塩化メチレン30ml中の溶液に添加し、この混合物を室温で30分間かきまぜる。この反応混合物を塩化メチレン50mlで希釈し、2N塩酸、水および塩化ナトリウム溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶剤を真空中で除去する。残さをトルエン/酢酸エチル(19:1)を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理することにより精製し、標置化合物がかすかな黄色の油状物の形で得られる。

IRスペクトル(塩化メチレン中): 3.46, 5.69, 5.82, 5.90, 6.28, 6.73, 6.90, 7.06, 7.28, 7.38, 7.75, 8.20, 8.60, 9.27 および 9.96 μ K

19:1)を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理した後、残さから標置化合物が油状物の形で得られ、これはトルエン/酢酸エチル(4:1)を用いてシリカゲル板上で更に精製する。標置化合物が油状物の形で得られる。

IRスペクトル(塩化メチレン中): 3.45, 5.63, 5.83, 6.27, 6.70, 7.00, 7.25, 7.35, 8.15, 8.58, 8.93 および 9.20 μ に特性吸収帯; TLO:Rf=0.54(トルエン/酢酸エチル1:1)。

例 4 4

2-[(38,4R)-4-アセチルチオ-3-フエノキシアセトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-オキソ酪酸メチルエステル

2-[(38,4R)-4-アセチルチオ-3-フエノキシアセトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチルクロトン酸メチルエステル170mg(0.42mmol)の酢酸エチル5ml中の溶液で-20℃に冷却したものに4当量のオゾンを供給する。この反応混合物を酢酸エチル5mlで希釈し、10%重炭酸ナトリウム水溶液と共に激しく振盪す

る。有機相を分離し、水および塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空蒸発により濃縮する。

こうして得た油状の標題化合物のIRスペクトル(塩化メチレン中): 3.38、5.48、5.63、5.70、5.83、6.27、6.70、7.00、7.40、8.07、8.25、8.63および8.95 μ に特性吸収帯。得られた生成物は更に精製することなく次の工程に使用することができる。

例 45

(3S, 4R)-4-アセチルチオ-3-フェノキシアセトキシ-2-オキソアゼチジン

(3S, 4R)-2-(4-アセチルチオ-3-フェノキシアセトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル)-2-オキソ酢酸メチルエステル(粗製生成物) 129mg (0.34mmol) の10%水性メタノール中の溶液を室温で4時間かきまぜる。この反応混合物を塩化メチレン50mlで希釈し、水および塩化ナトリウム飽和溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空蒸発により濃縮する。残

さをトルエン/酢酸エチル(9:1)を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理し、標題化合物が得られる。

IRスペクトル(塩化メチレン中): 2.95、3.45、5.55、5.60、5.88、6.25、6.68、8.33 および8.85 μ に特性吸収帯; TLO: $R_f = 0.36$ (トルエン/酢酸エチル1:1)。

例 46

2-[(3S, 4R)-4-アセチルチオ-3-フェノキシアセトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-ヒドロキシ酢酸p-ニトロベンジルエステル

2-エトキシ-2-ヒドロキシ酢酸p-ニトロベンジルエステル760mgおよび分子フルイA 4.4gを(3S, 4R)-4-アセチルチオ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン283mgのトルエン8mlとジメチルホルムアミド2mlとの混合物中の溶液に添加し、この混合物を室温で一晩かきまぜる。分子フルイを混合物からろ過し、ろ液を真空蒸発により濃縮する。残さをシリカゲル上でクロマト

グラフ処理し、トルエン/酢酸エチル(9:1および4:1)により分離することによつて少量のグリオキシレートで汚染されている標題化合物が得られる。

例 47

2-[(3S, 4R)-4-アセチルチオ-3-フェノキシアセトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-トリフェニルホスホラニリデン酢酸p-ニトロベンジルエステル

a) ポリ-ヒュニツヒ塩基2gのジオキササン8ml中の懸濁物を室温で30分間かきまぜ、2-[(3S, 4R)-4-アセチルチオ-3-フェノキシアセトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-ヒドロキシ酢酸p-ニトロベンジルエステル962mgのジオキササン10ml中の溶液を添加し、次に塩化チオニル0.38gのジオキササン8ml中の溶液を徐々に添加する。この混合物を室温で2時間かきまぜ、ポリ-ヒュニツヒ塩基をろ過し、ろ液を真空蒸発により濃縮する。残さをトルエン/酢酸エチル(1:1)を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処

理することにより精製し、2-[(3S, 4R)-4-アセチルチオ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-クロル酢酸p-ニトロベンジルエステルが粗製物の形で得られる。

b) トリフェニルホスフィン786mgおよびポリ-ヒュニツヒ塩基3gを2-[(3S, 4R)-4-アセチルチオ-3-フェノキシアセトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-クロル酢酸p-ニトロベンジルエステル960mgのジオキササン40ml中の溶液に添加し、この混合物を真空雰囲気下50℃で一晩かきまぜる。ポリ-ヒュニツヒ塩基をろ過により除去し、ろ液を真空蒸発により濃縮する。残さをトルエン/酢酸エチル(9:1、4:1および1:1)を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理し、標題化合物が得られる。

IRスペクトル(塩化メチレン中): 5.7、5.9、6.17、6.55および7.45 μ に特性吸収帯。

例 48

(5R, 6S)-2-メチル-6-フェノキシアセトキシ-2-ペネム-3-カルボン酸p-ニトロ

ベンジルエステル

触媒量のハイドロキノンを2-[(38,4R)-4-アセチルチオ-3-フェノキシアセトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-トリフェニルホスホラニリデン酢酸p-ニトロベンジルエステル285mgの無水トルエン100ml中の溶液に添加し、この混合物を窒素雰囲気下90℃で35時間かきまぜる。トルエンを真空蒸発し、残さをトルエン/酢酸エチル(19:1)を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理する。標題化合物が油状物の形で得られる。

IRスペクトル(塩化メチレン中): 5.55、6.30、6.55および7.42μに特性吸収帯。

例 49

(5R,6S)-2-メチル-6-フェノキシアセトキシ-2-ペネム-3-カルボン酸

10%パラジウム/炭素触媒75mgを(5R,6S)-2-メチル-6-フェノキシアセトキシ-2-ペネム-3-カルボン酸p-ニトロベンジルエステル45mgの酢酸エチル2mlと2M重炭酸ナトリウ

ム溶液2mlとの混合物中の溶液に添加し、この混合物を大気圧下室温で1.5時間水素添加する。水素化した混合物をけいそう土によりろ過し、ろ過残さを2M重炭酸ナトリウム水溶液1mlおよび酢酸メチルで洗浄する。水性相をろ液から分離し、0.1M水性くえん酸で酸性にし、塩化メチレンで数回抽出する。合併した塩化メチレン抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空蒸発により濃縮する。

得られた粗製標題化合物のIRスペクトル(エタノール中): 5.6μに特性吸収帯; UVスペクトル(エタノール中): $\lambda_{\max} = 305\text{nm}$ 。

例 50

6-α-メトキシベニシラン酸2,2,2-トリクロルエチルエステル1-オキサイド

6-α-メトキシベニシラン酸2,2,2-トリクロルエチルエステル(P. J. Giddins, D. I. Johns, R. J. Thomas; T. L. 11, 995, 1978 により製造)2gの塩化メチレン100mlとアセトン0.3ml中の溶液を-15℃に冷却し、40%過酢酸1mlを5分間か

きまぜる。続いてこの反応混合物に0.1Nチオ硫酸ナトリウム溶液15mlを添加する。有機溶液を分離し、水で2回洗浄する。硫酸ナトリウム上で乾燥した後、溶剤を真空蒸発し、残さをエーテル/石油エーテルから再結晶する。こうして得た化合物は次の物理化学的性質を持つ。

融点: 127~128℃; IRスペクトル(塩化メチレン中): 3.41、5.58、5.65、8.33、8.47、8.70および9.48μに特性吸収帯。

例 51

2-[(38,4R)-4-(ベンズチアゾール-2-イルジチオ)-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチレン酢酸2,2,2-トリクロルエチルエステル

2-メルカプトベンズチアゾール1.39gを6-α-メトキシベニシラン酸2,2,2-トリクロルエチルエステル1-オキサイド3gの無水トルエン40ml中の溶液に添加し、この混合物を窒素雰囲気下で10分間濃縮する。溶剤を真空蒸発し、標題化合物が黄色油状物の形で得られる。

IRスペクトル(塩化メチレン中): 3.39、5.60、5.65、6.85、8.20、8.62、8.97、9.85および9.95μに特性吸収帯。得られた生成物は更に精製することなく次の工程に使用することができる。

例 52

2-[(38,4R)-4-(ベンズチアゾール-2-イルジチオ)-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチレン酢酸2,2,2-トリクロルエチルエステル

トリエチルアミン0.78mlを2-[(38,4R)-4-ベンズチアゾール-2-イルジチオ)-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチレン酢酸2,2,2-トリクロルエチルエステル4.17gの無水塩化メチレン75ml中の溶液に0℃で添加し、この混合物を同じ温度で15分間かきまぜる。この反応混合物を4Nりん酸、重炭酸ナトリウム飽和溶液および塩化ナトリウム溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥する。溶剤を蒸発し、残さをトルエンおよびトルエン/酢酸エ

ナル(19:1)を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理することにより精製する。標題化合物が油状物の形で得られる。

IRスペクトル(塩化メチレン中): 3.39, 5.62, 5.76, 6.85, 7.04, 7.25, 6.85, 9.01, 9.48, 9.85 および 9.95 μ に特性吸収帯。

例 5 3

2-[(38,4R)-4-アセチルチオ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチルクロトン酸 2,2,2-トリクロルエチルエステル

2-[(38,4R)-4-(ベンズチアゾール-2-イルシチオ)-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチルクロトン酸 2,2,2-トリクロルエチルエステル 3.26g の無水酢酸 36.3 ml および酢酸 12.4 ml 中の溶液を -15℃ に冷却し、トリフェニルホスフィン 1.7 g を添加する。窒素雰囲気下同じ温度で75分かきませた後、ピリジン 24.8 ml をこの混合物に添加する。0℃ で更に3時間かきませた後、この反応混合物を減圧

下で蒸発することにより濃縮し、得られた残さをトルエンおよびトルエン/酢酸エチル(9:1)を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理することにより精製する。

IRスペクトル(塩化メチレン中): 3.40, 5.63, 5.77, 5.80, 6.13, 7.25, 7.35, 8.26, 9.0, 9.52 および 11.90 μ に特性吸収帯。

例 5 4

2-[(38,4R)-4-アセチルチオ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-オキソ酢酸 2,2,2-トリクロルエチルエステル

2-[(38,4R)-4-アセチルチオ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチルクロトン酸 2,2,2-トリクロルエチルエステル 8.4 g の酢酸メチル 765 ml 中の溶液で -30℃ に冷却したものに3当量のオゾンを供給する。オゾンで処理した後、この反応混合物を同じ温度で15分間放置し、そして次に窒素流により過剰の

オゾンを除去する。この反応混合物を0℃で10%重亜硫酸ナトリウム水溶液そして次に塩化ナトリウム溶液で洗浄する。分離した後、合併した水性相を酢酸メチルで更に4回抽出する。合併したメチルエステル溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空蒸発によつて濃縮する。

得られた油状の標題化合物のIRスペクトル(塩化メチレン中): 3.39, 5.48, 5.63, 6.09, 6.44, 7.25, 7.38, 7.46, 8.23, 8.93, 9.90 および 11.83 μ に特性吸収帯。

例 5 5

(38,4R)-4-アセチルチオ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン

a) 2-[(38,4R)-4-アセチルチオ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-オキソ酢酸 2,2,2-トリクロルエチルエステル(粗製生成物) 1.52g のメタノール 290 ml, 酢酸メチル 40 ml および水 5.9 ml 中の溶液を窒素雰囲気下で20分間濃縮する。溶剤を真空蒸発する。トルエン/酢酸エチル(3:1)を用いシリカゲ

ル上でクロマトグラフィー処理した後、残さから標題化合物が得られる。

IRスペクトル(塩化メチレン中): 2.95, 3.40, 5.60, 5.88, 7.37, 7.52, 8.25, 8.70, 8.85, 10.5 および 12.12 μ に特性吸収帯。

次のようにしても同じ化合物が得られる。

b) チオ酢酸ナトリウム水溶液 1.5 当量を(38,4R)-4-アセトキシ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン(製法は後記参照) 40 mg のりん酸緩衝剤(pH=7) 1.5 ml およびジオキサン 0.1 ml 中の溶液に添加し、この混合物を室温で30分かきませる。この反応混合物を塩化メチレンで抽出し、分離した有機溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥する。溶剤を真空蒸発し、残さをトルエン/酢酸エチル(3:1)を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理することにより精製する。こうして得た標題化合物のIRスペクトル(塩化メチレン中)はa)に従つて得た生成物のものと同一である。

例 5 6

2-[(38,4R)-4-アセチルチオ-3-メ

トキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-
-ヒドロキシ酢酸p-ニトロベンジルエステル

2-エトキシ-2-ヒドロキシ酢酸p-ニトロベンジルエステル1.15gおよび分子フルイA4 40を(38, 4R)-4-アセチルチオ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン350等の無水トルエン24mlおよび無水ジメチルホルムアミド6mlの混合物中の溶液に添加し、この混合物を窒素雰囲気下室温で一晩かきまぜる。分子フルイをろ過し、ろ液を真空蒸発により濃縮する。残さをシリカゲル上でクロマトグラフ処理し、トルエンおよびトルエン/酢酸エチル(19:1)を用い分離することによつて標題化合物が得られる。

IRスペクトル(塩化メチレン中): 2.86, 3.39, 5.60, 5.68, 5.88, 6.21, 6.56, 7.41, 8.26, 9.01および11.76μに特性吸収帯。

例 57

2-[(38, 4R)-4-アセチルチオ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-クロル酢酸p-ニトロベンジルエステル

トリフェニルホスフィン0.84gを2-[(38, 4R)-4-アセチルチオ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-クロル酢酸p-ニトロベンジルエステル0.63gの乾燥テトラヒドロフラン1.8ml中の溶液に添加し、この混合物を窒素雰囲気下室温で一晩かきまぜる。この混合物を塩化メチレンで希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液で洗浄する。更に水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空蒸発により濃縮すると粗製の標題化合物が得られ、これをトルエン/酢酸エチル(19:1~3:1)を用いシリカゲル上でクロマトグラフィー処理することにより精製する。

IRスペクトル(塩化メチレン中): 3.40, 5.67, 5.90, 6.20, 6.58, 7.46および9.05μに特性吸収帯。

例 58

(5R, 6R)-2-メチル-6-メトキシ-2-ベネム-3-カルボン酸p-ニトロベンジルエステル

2-[(38, 4R)-4-アセチルチオ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-ヒドロキシ酢酸p-ニトロベンジルエステル0.6

gの乾燥テトラヒドロフラン7ml中の溶液を-15°Cに冷却し、塩化チオニル0.19mlを添加する。次に乾燥テトラヒドロフラン0.4ml中のトリエチルアミン0.37mlを同じ温度で滴加する。この反応混合物を0°Cで1時間かきまぜ、冷塩化メチレンで希釈し、水冷2N HCl溶液で洗浄する。水と共に振盪することにより数回抽出した後、塩化メチレン溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空により濃縮する。

IRスペクトル(塩化メチレン中): 3.41, 5.59, 5.65, 5.88, 6.21, 6.56, 7.41, 8.23, 8.55, 9.05, 10.5および11.76μに特性吸収帯。

例 58

2-[(38, 4R)-4-アセチルチオ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-トリフェニルホスホラニリデン酢酸p-ニトロベンジルエステル

触媒量の3,5-ジオ3ブチル-4-ヒドロキシトルエンを2-[(38, 4R)-4-アセチルチオ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-トリフェニルホスホラニリデン酢酸p-ニトロベンジルエステル74等の無水トルエン30ml中の溶液に添加し、この混合物を窒素雰囲気下で3時間還流する。トルエンを真空蒸発し、残さをトルエン/酢酸エチル(19:1)を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理する。標題化合物が固体状態で得られる。

IRスペクトル(塩化メチレン中): 3.41, 5.60, 5.85, 6.63, 6.58, 7.41, 7.60, 8.23, 9.26および11.76μに特性吸収帯。

例 60

3-エチル-4-(2-アセチルアミノエチルチオチオカルボニルチオ)-2-オキソアゼチジン(ラセミ体シス-トランス化合物)

a) 4-アセトキシ-3-エチルアゼチジン-2-オン(シス-およびトランス-異性体の比率6:4のラセミ体混合物) 0.78 g (5 mmol) のジオキサン 2 ml 中の溶液をカリウム(2-アセチルアミノエチル)-トリチオカーボネート 1.175 g の過冷却したりん酸塩緩衝剤(pH=7) 20 ml 中の溶液に窒素雰囲気下で滴加し、この混合物を60分間かきまぜる。この反応混合物を遠心分離にかけ、上澄溶液をデカンテーションし、油状残さを塩化メチレンに溶解する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空蒸発により濃縮する。残さをジエチルエーテルと共に1回すりつぶし、更にその形で加工する。

TLC: Rf = 0.16 (酢酸エチル); IR スペクトル (CH₂Cl₂): 2.92、2.97、5.63、5.97、6.62、9.35 および 12.34 μ に吸収帯。

二つの原料は次のようにして作ることができる。

7.35、8.06 および 8.85 μ に吸収帯。

c) 2-アセチルアミノエチルメルカプタン 1.708 g (14.35 mmol) の無水エタノール 2 ml 中の溶液を水酸化カリウム 0.80 g (14.35 mmol) の無水エタノール 5 ml 中の溶液に、かきまぜて 10~15℃ に冷却しながら、0.5 時間で滴加する。更に 30 分後に 2 酸化炭素 1.09 g (14.35 mmol) の無水エタノール 3 ml 中の溶液を添加し、温度を 10~15℃ に保つ。この反応混合物を室温で更に 3 時間かきまぜ、冷浴中で 20 分間冷却する。黄色の結晶性沈殿をろ過し、無水エタノールで 1 回洗浄し、融点 171~174℃ のカリウム(2-アセチルアミノエチル)-トリチオカーボネートが得られる。

IR スペクトル (KBr): 2.95、6.18、6.50、7.00、7.32、7.43、7.79、8.33、9.09 および 11.83 μ に吸収帯。

例 61

2-[3-エチル-4-(2-アセチルアミノエチルチオチオカルボニルチオ)-2-オキソア

b) N-クロルスルホニルイソシアネート 42.7

g (26.3 ml、0.302 mol) をブト-1-エニルアセテート 34.5 g (0.302 mol) の乾燥塩化メチレン 35 ml 中のかきまぜた溶液に -10℃ で 30 分かかって滴加する。0℃ で更に 4 時間かきまぜた後、反応混合物を過冷却した塩化メチレン 50 ml で希釈し、水 32 ml、水 144 g、重炭酸ナトリウム 113 g および無水亜硫酸ナトリウム 38.2 g の加水分解性混合物に滴加する。加水分解の間は外部冷却により温度を 0℃ に保つ。有機相がもはや酸性反応を示さなくなつたとき、反応混合物をジエチルエーテル 100 ml で希釈し、セライトでろ過する。有機相を分離し、水性相をジエチルエーテル 400 ml で 3 回抽出し、有機相を合併し、乾燥し、真空蒸発により濃縮する。残さをトルエン/酢酸エチル(2:1)を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理し、比率 6:4 のシスおよびトランス-4-アセトキシ-3-エチルアゼチジン-2-オンのラセミ体混合物が油状物の形で得られる。

IR スペクトル (CH₂Cl₂): 2.94、5.60、5.75、

ゼチジン-1-イル]-2-ヒドロキシ酢酸 p-ニトロベンジルエステル(ラセミ体シス-トランス化合物)

2-エトキシ-2-ヒドロキシ酢酸 p-ニトロベンジルエステル 4.20 g (16.5 mmol) を 3-エチル-4-(2-アセチルアミノエチルチオチオカルボニルチオ)-2-オキソアゼチジン(ラセミ体シス-トランス化合物) 3.30 g (11 mmol) のトルエン 120 ml およびジメチルホルムアミド 32 ml 中の溶液に室温で添加する。新たに乾燥した分子フルイを添加した後、この混合物を窒素雰囲気下で 3 時間かきまぜる。分子フルイをろ過し、トルエン 20 ml で洗浄し、ろ液および洗浄液を一括にして真空蒸発により濃縮する。残さを高真空中で乾燥し、次にジエチルエーテルと共にすりつぶして未反応の 2-エトキシ-2-ヒドロキシ酢酸 p-ニトロベンジルエステルを除く。次の物理化学的性質を持つ標題化合物が得られる。

TLC: Rf = 0.16 (酢酸エチル); IR スペクトル (CH₂Cl₂): 2.86、2.92、3.03、5.65、

5.71、5.97、6.58、7.41 および 8.37 μ に吸収帯。

例 62

2-[3-エチル-4-(2-アセチルアミノエチルチオチオカルボニルチオ)-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-トリフエニルホスホラニリデン酢酸 p-ニトロベンジルエステル(ラセミ体シス-トランス化合物)

2-[3-エチル-4-(2-アセチルアミノエチルチオチオカルボニルチオ)-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-ヒドロキシ酢酸 p-ニトロベンジルエステル(ラセミ体シス-トランス化合物) 5.52 g (11 mmol) の無水テトラヒドロフラン 30 ml 中の溶液を -15℃ に冷却し、かきまぜながら塩化チオニル 1.02 ml (14 mmol) を添加し、続いてトリエチルアミン 1.95 ml (14 mmol) を徐々に添加する。この反応混合物を 0℃ で 20 分間かきまぜ、塩化メチレン 150 ml を添加し、氷冷 1 N 塩酸で洗浄を行う。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空蒸発により濃縮する。こうして

得た粗製の 2-[3-エチル-4-(2-アセチルアミノエチルチオチオカルボニルチオ)-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-クロル酢酸 p-ニトロベンジルエステルを乾燥テトラヒドロフラン 3 ml に溶解し、トリフエニルホスフィン 6 g を添加し、この混合物を室温で 24 時間かきまぜる。この反応混合物を塩化メチレン 200 ml で希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し真空蒸発により濃縮する。酢酸エチルを用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理した後、残さから標題化合物が得られる。

TLC: R_f = 0.19 (酢酸エチル); IR スペクトル (CH₂Cl₂): 2.93、5.70、5.97、6.17、6.58、6.99、7.00、8.07、8.33 および 9.39 μ に吸収帯。

例 63

2-(2-アセチルアミノエチルチオ)-6-エチル-2-ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(ラセミ体シス-およびトランス化合物)

触媒量のハイドロキノンを 2-[3-エチル-4-(2-アセチルアミノエチルチオチオカルボニルチオ)-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-トリフエニルホスホラニリデン酢酸 p-ニトロベンジルエステル(ラセミ体シス-トランス化合物) 1.75 g (2.34 mmol) の乾燥-オキシレン 1500 ml 中の溶液に添加し、この混合物を窒素雰囲気下でかきまぜながら 7 時間蒸流する。溶剤を真空蒸発し、残さを酢酸エチルを用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理する。シス-およびトランス標題化合物の混合物が得られる。

シス-およびトランス標題化合物は薄層クロマトグラフイー(シリカゲルとメチルイソブチルケトン)およびカラムクロマトグラフイー(シリカゲルと酢酸エチル)の組合せによつて得ることができる。

シス化合物: 融点: 141~142℃(塩化メチレン/ジエチルエーテルから結晶した後); TLC: R_f = 0.62 (メチルイソブチルケトン); IR スペクトル (CH₂Cl₂): 2.93、5.62、5.98、6.60、

7.46、7.57、8.44 および 9.09 μ に吸収帯。

トランス化合物: 融点: 132~133℃(塩化メチレン/ジエチルエーテルから結晶した後); TLC: R_f = 0.56 (メチルイソブチルケトン); IR スペクトル (CH₂Cl₂): 2.92、5.62、5.96、6.58、7.44、7.58、8.40 および 9.01 μ に吸収帯。

例 64

2-(2-アセチルアミノエチルチオ)-6-エチル-2-ペネム-3-カルボン酸(ラセミ体シス-およびトランス化合物)

a) 0.2 N 重炭酸ナトリウム水溶液 4 ml および 10% パラジウム/炭素触媒 200 mg を 2-(2-アセチルアミノエチルチオ)-6-エチル-2-ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(ラセミ体シス化合物) 100 mg (0.22 mmol) の無水酢酸エチル 6 ml 中の溶液に添加し、この混合物を水素雰囲気下常圧で 60 分間かきまぜる。けいそう土により水素化混合物から触媒をろ過する。水性相を分離し、ジエチルエーテルで洗浄し、

5 多くえん酸水溶液で酸性にし、塩化メチレンで十分に抽出する。合併した塩化メチレン相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空蒸発により濃縮し、高真空中で乾燥する。こうして得たシス標題化合物は次の物理化学的性質を持つ。

融点：153～154℃（塩化メチレン/ジエチルエーテルから結晶後）；IRスペクトル（KBr）：3.08、3.22、3.39、3.42、3.50、3.77、4.08、5.67、6.06、6.21、6.35、6.75、7.04、7.69、7.93、8.27、9.01、9.62 および 14.38 μ に吸収帯。

b) 同様にして2-(2-アセチルアミノエチルチオ)-6-エチル-2-ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル（ラセミ体トランス化合物）100 mg からトランス標題化合物が得られる。

IRスペクトル（KBr）：3.01、3.39、3.44、5.68、6.10、6.85、7.75、8.16、8.47 および 8.93 μ に吸収帯。

例 65

μ に吸収帯。

原料として使用したチオカルボン酸は次のようにして得られる：

a) p-ニトロベンジルクロロホーマート 25.87 g (0.12 mmol) の乾燥ジオキサラン 100 ml 中の溶液を4-アミノ酪酸 10.30 g (0.1 mmol) の1 N水酸化ナトリウム溶液 300 ml 中の溶液に氷浴中で20分間で滴加する。この反応混合物を室温で3時間かきまぜ、酢酸エチルで洗浄し、2 N塩酸で洗浄する。沈殿した4-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ酪酸をろ過し、酢酸エチルから再結晶する。融点：145～146℃。

b) トリエチルアミン 2.2 g (20 mmol) およびイソブチルクロロホーマート 1.4 g (10 mmol) の乾燥塩化メチレン 20 ml 中の溶液を順次、4-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ酪酸 2.82 g (10 mmol) の乾燥塩化メチレン 50 ml 中の-10℃に冷却した溶液に添加する。この反応混合物を1時間かきまぜ、次に強い酸化水素流を2時間通す。2 N塩酸で酸性にした後、有機相を分

3-エチル-4-(4-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノブチリルチオ)-2-オキソアゼチジン（比率1：4のラセミ体シス-トランス化合物）

4-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ酪酸 7.95 g (26.7 mmol) の1 N水酸化ナトリウム溶液 26.7 ml 中の冷間で作った溶液を3-エチル-4-アセトキシアゼチジン-2-オン（比率6：4のラセミ体シス-トランス化合物）3.24 g (20 mmol) のジオキサラン 50 ml 中の過冷却した溶液に滴加し、この混合物を室温で2時間かきまぜる。この反応混合物を塩化メチレンで十分に抽出する。合併した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空蒸発により濃縮する。残さをトルエン/酢酸エチル（9：1、4：1 および 1：1）を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理し、次の物理化学的性質を持つ標題化合物が得られる。

TLC：R_f = 0.10（トルエン/酢酸エチル 1：1）；IRスペクトル（CH₂Cl₂）：2.81、2.92、5.66、5.81、5.94、6.58、7.52 および 8.20

融し、乾燥し、真空蒸発により濃縮する。こうして得た4-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ酪酸は更に精製しないで使用することができる。

例 66

2-[3-エチル-4-(4-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノブチリルチオ)-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-ヒドロキシ酢酸 p-ニトロベンジルエステル（ラセミ体シス-トランス化合物）

3-エチル-4-(4-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノブチリルチオ)-2-オキソアゼチジン（ラセミ体シス-トランス化合物）6.50 g (16.45 mmol) および2-エトキシ-2-ヒドロキシ酢酸 p-ニトロベンジルエステル 8.41 g を室温でトルエン 160 ml およびジメチルホルムアミド 40 ml に溶解する。新たに乾燥した分子フルイ約 15 g を添加した後、この混合物を窒素雰囲気下室温で3時間かきまぜる。分子フルイをろ過し、ジメチルホルムアミド/トルエン（1：4）

で洗浄する。ろ液を真空蒸発により濃縮し、高真空中で乾燥し、残さをジエチルエーテルと共にすりつぶして未反応の2-エトキシ-2-ヒドロキシ酢酸 p-ニトロベンジルエステルを除去する。この粗製標題化合物は次の物理化学的性質を持つ。

TLC: $R_f = 0.1$ (トルエン/酢酸エテル 1:1); IR スペクトル (CH_2Cl_2): 2.83、2.90、5.67、5.73、5.80、5.99、6.58、7.52、8.26 および 9.52 μ に吸収帯。

例 67

2-[3-エチル-4-(4-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノブチリルチオ)-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-トリフェニルホスホラニリデン酢酸 p-ニトロベンジルエステル (ラセミ体シス-トランス化合物)

a) 塩化チオニル 3.06 g (42 mmol) およびトリエチルアミン 5.85 g (42 mmol) を 2-[3-エチル-4-(4-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノブチリルチオ)-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-ヒドロキシ酢酸 p-

-ニトロベンジルエステル 10.40 g (17.2 mmol) の無水ジオキサン 40 ml 中の混合物に -15℃ で順次滴加する。この反応混合物を窒素雰囲気下 0℃ で 20 分間かきまぜ、塩化メチレン 200 ml で希釈し、冷却した 1 N 塩酸で洗浄する。有機相を乾燥し、真空蒸発により濃縮する。

b) こうして得た粗製 2-[3-エチル-4-(4-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノブチリルチオ)-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-クロル酢酸 p-ニトロベンジルエステルを最小量のテトラヒドロフランに溶解し、トリフェニルホスフィン 9 g を添加し、この混合物を窒素雰囲気下室温で一晩かきまぜる。この反応混合物を塩化メチレン 250 ml で希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥し、真空蒸発により濃縮する。残さをトルエン/酢酸エテル (1:1) を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理し、次の物理化学的性質を持つ標題化合物が得られる。

TLC: $R_f = 0.05$ (トルエン/酢酸エテル 1:

1); IR スペクトル (CH_2Cl_2): 2.90、5.73、5.80、5.94、6.58、7.52、8.20 および 9.35 μ に吸収帯。

例 68

6-エチル-2-(3-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノプロピル)-2-ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (ラセミ体シス-トランス化合物)

触媒量のハイドロキノンを 2-[3-エチル-4-(4-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノブチリルチオ)-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-トリフェニルホスホラニリデン酢酸 p-ニトロベンジルエステル (ラセミ体シス-トランス化合物) 5.40 g (6.36 mmol) の乾燥トルエン 1500 ml 中の溶液に添加し、この混合物を窒素雰囲気下 100℃ で 20 時間かきまぜる。溶剤を真空蒸発し、残さをトルエン/酢酸エテル (4:1) を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理する。シス-およびトランス標題化合物の混合物が 1:10 の比率で得られ、これは次の物理化

学的性質を持つ。

TLC: $R_f = 0.22$ (トルエン/酢酸エテル 1:1); IR スペクトル (CH_2Cl_2): 2.90、5.62、5.81、5.85、6.58、7.52、7.87 および 8.20 μ に吸収帯。クロマトグラフィーを繰返すことによりシス-およびトランス化合物を純粋な形で得ることができる。

例 69

6-エチル-2-(3-アミノプロピル)-2-ペネム-3-カルボン酸(ラセミ体シス-トランス化合物)

りん酸水素2ナトリウム2.9および10%パラジウム/炭素触媒4.9を6-エチル-2-(3-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノプロピル)-2-ペネム-3-カルボン酸p-ニトロベンジルエステル(ラセミ体シス-トランス化合物)2.9(3.5 mmol)のジオキサン600 ml、エタノール330 mlおよび水600 ml中の溶液に添加し、この混合物を水素雰囲気下常圧で1時間かきまぜる。けいそう土により触媒を水素化混合物からろ過する。ろ液を酢酸エチル1500 mlで3回洗浄し、親媒化する。この親媒化物を水/アセトニトリル(9:1)を用いシリカゲル(薄層板 ANTEC-GEL, UP-C₁₂)上で2回クロマトグラフ処理し、次の物理化学的性質を持つ純粋化合物(シス:トランス比=約1:10)が得られる。

TLC (ANTEC-GEL, UP-C₁₂): R_f = 0.55 (水/

IR スペクトル(塩化メチレン中): 3.42, 5.62, 5.68, 7.25, 7.35, 8.26, 9.01, 10.93 および 11.83 μ に(3S,4R)-異性体(トランス化合物)の特性吸収帯; 3.42, 5.61, 5.7, 7.25, 7.35, 8.21, 9.61 および 10.93 μ に(3S,4S)-異性体(シス化合物)の特性吸収帯。

シス-対トランス化合物の比率は略1:1である。

例 71

2-[(3S,4S)-および(3S,4R)-4-アセトキシ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-メチルクロトン酸 β,β,β -トリクロルエチルエステル

2-[(3S,4S)-および(3S,4R)-4-アセトキシ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチレン酪酸 β,β,β -トリクロルエチルエステル0.93gの無水塩化メチレン60 ml中の溶液を0℃に冷却し、トリエチルアミン0.33 mlと共に10分間かきまぜる。次にこの反応混合物を4Nりん酸、重炭酸ナトリウム飽和水溶液およ

特開昭54-119486(78)

アセトニトリル9:1); IR スペクトル(KBr):

2.94, 3.39, 5.68, 6.41, 7.33, 7.61, 8.93, 12.82 および 14.28 μ に吸収帯。

純粋なシス-またはトランス原料を使用すると純粋なシス-およびトランス標題化合物を得ることができる。

例 70

2-[(3S,4S)-および(3S,4R)-4-アセトキシ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチレン酪酸 β,β,β -トリクロルエチルエステル

水酢酸0.114 mlおよびトリメチルホスファイト0.35 mlを無水ベンゼン13 ml中の(6S)-6-メトキシベンシラン酸 β,β,β -トリクロルエチルエステル-1-オキサイド200 mgに添加し、この混合物を7時間還流する。溶剤を真空蒸発し、残さをトルエン/酢酸エチル(19:1および9:1)を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理することにより精製する。こうして標題化合物を分離することができる。

び水で順次洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥する。溶剤を真空蒸発し、残さをシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製する。

IR スペクトル(塩化メチレン中): 3.41, 5.60, 5.73, 6.13, 7.19, 7.33, 8.26, 9.09, 9.57, 10.64, 10.87 および 12.19 μ に特性吸収帯。

例 72

2-[(3S,4S)-および(3S,4R)-4-アセトキシ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-オキソ酢酸 β,β,β -トリクロルエチルエステル

2-[(3S,4S)-および(3S,4R)-4-アセトキシ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチルクロトン酸 β,β,β -トリクロルエチルエステル0.91gの酢酸メチル130 ml中の-30℃に冷却した溶液にオゾン3当量を供給する。オゾン処理の後、この混合物を同じ温度で15分間放置し、続いて過剰のオゾンを亜硫酸ナトリウム水溶液そして次に塩化ナトリウム溶液により0℃で洗浄する。合併した水溶液を酢酸エチルにより

更に3回再抽出する。合併した有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空蒸発により濃縮する。

IR スペクトル(塩化メチレン中): 3.41、5.46、5.68、5.81、7.27、7.43、8.23、8.40、9.52 および 9.90 μ に特性吸収帯。

例 7 3

(3S,4S)- および (3S,4R)-4-アセトキシ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン
2-[(3S,4S)- および (3S,4R)-4-アセトキシ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-オキソ酢酸 β,β,β -トリクロルエチルエステル 120 等のメタノール 25 mL、酢酸メチル 3.5 mL および水 0.5 mL 中の溶液を 20 分間濃縮する。溶剤を真空蒸発し、残さをトルエン/酢酸エチル(9:1)を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理した後に純粋な(3S,4R)-4-アセトキシ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジンが得られる。

IR スペクトル(塩化メチレン中): 2.96、3.42、5.57、5.73、7.30、8.23、8.70、8.85、

9.62、10.0 および 10.20 μ に特性吸収帯; 更に溶離した純粋な(3S,4S)-4-アセトキシ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジンの IR スペクトル(塩化メチレン中): 2.94、3.41、5.56、5.73、7.35、7.49、8.20 および 9.52 μ に特性吸収帯。

例 7 4

(3S,4R)-4-(2-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチルチオチオカルボニルチオ)-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン

カリウム 2-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチルトリチオカーボネート 422 等の水 1 mL 中の溶液を(3S,4S)-4-アセトキシ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン 159 等(1 mmol)のりん酸塩緩衝剤(pH=7) 3 mL およびジオキサン 0.2 mL 中の溶液に酸素雰囲気下室温で滴加し、この混合物を同じ温度で 30 分間かきまぜる。この反応混合物を塩化メチレンで充分に抽出する。合併した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空蒸発により濃縮する。残さをシリカゲル

上でクロマトグラフ処理し、次の性質を持つ標題化合物が得られた。

IR スペクトル(塩化メチレン中): 2.95、5.62、5.78、6.21、6.56、7.41、8.26 および 9.25 μ に特性吸収帯。

例 7 5

2-[(3S,4R)-4-(2-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチルチオチオカルボニルチオ)-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-ヒドロキシ酢酸 p-ニトロベンジルエステル

例 2 3 と同様にして、無水トルエン 22 mL および無水ジメチルホルムアミド 5.5 mL 中の(3S,4R)-4-(2-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチルチオチオカルボニルチオ)-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン 646 等(1.5 mmol)を新たに乾燥した分子フルイの存在下で 2-エトキシ-2-ヒドロキシ酢酸 p-ニトロベンジルエステル 848 等と反応させる。仕上げそしてシリカゲル上でクロマトグラフ処理した後に標題化

合物が得られる。

IR スペクトル(塩化メチレン中): 5.62、5.7、5.78、6.56、7.41 および 8.26 μ に特性吸収帯。

例 7 6

2-[(3S,4R)-4-(2-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチルチオチオカルボニルチオ)-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-トリフエニルホスホラニリデン酢酸 p-ニトロベンジルエステル

例 2 4 と同様にして、無水テトラヒドロフラン 0.23 mL 中の塩化チオニル 0.12 mL およびトリエチルアミン 0.23 mL を 2-[(3S,4R)-4-(2-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチルチオチオカルボニルチオ)-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-ヒドロキシ酢酸 p-ニトロベンジルエステル 640 等の無水テトラヒドロフラン 4.5 mL 中の溶液に添加する。反応し仕上げた後、無水テトラヒドロフラン 1.15 mL 中の中間体として得られた粗製 2-[(3S,4R)-

4-(2-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチルチオチオカルボニルチオ)-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-クロル酢酸 p-ニトロベンジルエステルに添加する。仕上げそしてシリカゲル上でクロマトグラフ処理した後、標題化合物が得られる。

IRスペクトル(塩化メチレン中): 3.4、5.7、5.78、6.15、6.55、7.45 および 8.26 μ に特性吸収帯。

例 77

(6S,5R)-2-(2-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチルチオ)-6-メトキシ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル

例 25 と同様にして、2-[(3S,4R)-4-(2-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチルチオチオカルボニルチオ)-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-トリフエニルホスホラニリデン酢酸 p-ニトロベンジルエステル 500 mg の無水 o-キシレン 165 ml 中の

溶液を還流下でかきまぜる。仕上げそしてトルエン/酢酸エチル (19:1~9:1) を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理した後、標題化合物が得られる。

IRスペクトル(CH_2Cl_2): 5.57、5.78、5.9、6.55、7.45 および 8.26 μ に吸収帯。

例 78

(6S,5R)-2-(2-アミノエチルチオ)-6-メトキシ-2-ペネム-3-カルボン酸

例 69 と同様にして、(6S,5R)-2-(2-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチルチオ)-6-メトキシ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル 295 mg のジオキサン 85 ml、エタノール 47 ml および水 85 ml 中の溶液をリン酸水素 2 ナトリウム 286 mg および 10% パラジウム/炭素触媒 570 mg で処理し、混合物を水素雰囲気下常圧でかきまぜる。反応させ仕上げた後に次の IR スペクトル (KBr) を持つ標題化合物が得られる: 2.8~4.16、5.68、6.41 および 8.26 μ に吸収帯。

例 79

(3S,4R)-4-(4-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノブチリルチオ)-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン

例 55b) と同様にして、4-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノチオ酪酸ナトリウム塩 480 mg の水溶液をりん酸塩緩衝剤 (pH=7) 6 ml およびジオキサン 0.4 ml 中の (3S,4R)-4-アセトキシ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン 159 mg に添加する。仕上げそしてシリカゲル上でクロマトグラフ処理した後、次の IR スペクトル (CH_2Cl_2) を持つ標題化合物が得られる: 2.95、5.6、5.78、5.87、6.56、7.41 および 8.26 μ に特性吸収帯。

例 80

2-[(3S,4R)-4-(4-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノブチリルチオ)-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-ヒドロキシ酢酸 p-ニトロベンジルエステル

例 23 と同様にして、無水トルエン 15 ml および

無水ジメチルホルムアミド 3.7 ml 中の (3S,4R)-4-(4-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノブチリルチオ)-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン 400 mg を新たに乾燥した分子フルイの存在下で 2-エトキシ-2-ヒドロキシ酢酸 p-ニトロベンジルエステル 565 mg と反応させる。仕上げそしてシリカゲル上でクロマトグラフ処理した後、次の IR スペクトル (CH_2Cl_2) を持つ標題化合物が得られる: 5.6、5.7、5.78、5.87、6.56、7.41 および 8.26 μ に特性吸収帯。

例 81

2-[(3S,4R)-4-(4-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノブチリルチオ)-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-トリフエニルホスホラニリデン酢酸 p-ニトロベンジルエステル

例 24 と同様にして、無水テトラヒドロフラン 0.23 ml 中の塩化チオニル 0.12 ml として次にトリエチルアミン 0.23 ml を 2-[(3S,4R)-4-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノブチリルチオ)

-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-ヒドロキシ酢酸p-ニトロベンジルエステル606 ㎎の無水テトラヒドロフラン4.5 ㎖中の溶液に添加する。反応させ仕上げた後に、トリフェニルホスフィン0.54gを得られた粗製2-[(3S,4R)-4-(4-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノブチリルチオ)-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-クロル酢酸p-ニトロベンジルエステルに無水テトラヒドロフラン1.15 ㎖中で添加する。仕上げそしてシリカゲル上でクロマトグラフ処理すると次のIRスペクトル(CH_2Cl_2)を持つた標題化合物が得られる: 5.7、5.78、5.9、6.55、7.45 および 8.26 μ に特性吸収帯。

例 8 2

(6S,5R)-2-(3-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノプロピル)-6-メトキシ-2-ベネム-3-カルボン酸

例 8 8 と同様にして、2-[(3S,4R)-4-(4-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ

ブチリルチオ-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル)]-2-トリフェニルホスホラニリデン酢酸p-ニトロベンジルエステル600 ㎎の無水トルエン160 ㎖中の溶液を還流下でかきまぜる。仕上げそしてトルエン/酢酸エチル(19:1-9:1)を用いシリカゲル上でクロマトグラフ処理した後、標題化合物が得られる。

IRスペクトル(CH_2Cl_2): 5.57、5.78、5.85、6.55、7.47 および 8.26 μ に特性吸収帯。

例 8 3

(6S,5R)-2-(3-アミノプロピル-6-メトキシ-2-ベネム-3-カルボン酸

例 8 9 と同様にして、(6S,5R)-2-(3-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノプロピル)-6-メトキシ-2-ベネム-3-カルボン酸p-ニトロベンジルエステル572 ㎎のジオキサン170 ㎖、エタノール94 ㎖および水170 ㎖中の溶液をリン酸水素2ナトリウム571 ㎎および10%パラジウム/炭素触媒1.14gで処理し水素雰囲気下でかきまぜる。反応させそして仕上げた後に、次のIRスペ

クトル(KBr)を持つた標題化合物が得られる: 2.75-4.15、5.67、6.42 および 8.25 μ に吸収帯。

例 8 4

2-[(3S,4S)-および(3S,4R)-4-クロル-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチルクロトン酸 β,β,β -トリクロルエチルエステル

CCl_4 中の1.1 M塩素溶液3.25 ㎖を-80℃で無水塩化メチレン9 ㎖中の(6S)-6-メトキシベニシラン酸 β,β,β -トリクロルエチルエステル612 ㎎に滴加する。-80℃で2時間かきまぜた後、反応混合物を室温で1時間かかつて仕上げる。溶剤を真空蒸発し、残さを10%水-シリカゲル上でクロマトグラフ処理する。次のIRスペクトル(CH_2Cl_2 中)を持つた標題化合物が得られる: 3.41、5.60、5.76、6.15、7.22、7.35、8.33、9.09、9.52 および 12.20 μ に特性吸収帯。得られた混合物中の(3S,4S)-化合物対(3S,4R)-化合物の比は1:10である。

例 8 5

2-[(2S,4S)-および(3S,4R)-4-クロル-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-オキソ酢酸 β,β,β -トリクロルエチルエステル

2-[(3S,4S)-および(3S,4R)-4-クロル-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチルクロトン酸 β,β,β -トリクロルエチルエステル210 ㎎の酢酸メチル30 ㎖中の-35℃に冷却した溶液にオゾン3当量を供給する。オゾン処理の後、この混合物を同じ温度で15分間放置し、次に過剰のオゾンを塩素液により除去する。この反応混合物を10%重亜硫酸水溶液で0℃でそして塩化ナトリウム溶液で洗浄する。合併した水溶液を酢酸メチルで更に3回再抽出する。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空蒸発により濃縮する。粗製標題化合物は次のIRスペクトル(CH_2Cl_2 中)を持つ: 3.41、5.46、5.65、5.80、7.46、8.23、8.47、8.89、9.57、9.95 および 11.90 μ に特性吸収帯。

例 86

(3S,4S)-および(3S,4R)-4-クロル-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン
 2-[(3S,4S)-および(2S,4R)-4-クロル-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン-1-イル]-2-オキソ酢酸 β,β,β -トリクロルエチルエステル339 mgおよび2,4-ジニトロフェニルヒドラジン197 mgのナトラヒドロフラン9 ml中の溶液を30分間還流する。溶剤を蒸発し、残さをシリカゲル上でクロマトグラフ処理する。標題化合物は次のIRスペクトル(CH_2Cl_2)を持つ: 2.94、5.56、8.26および9.09 μ に特性吸収帯。

例 87

(3S,4R)-4-(4-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノブチルチオ)-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン
 4-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノチオ酢酸ナトリウム350 mgの水4 ml中の溶液を(3S,4R)-4-クロル-3-メトキシ-2-オキソアゼチジン135 mgのりん酸塩緩衝剤(pH=7)

6 mlおよびジオキサン0.4 ml中の溶液によう化ナトリウム150 mgの存在下で滴加する。室温で30分間かきまぜた後、この混合物を塩化メチレンで十分に抽出する。有機相を除き、硫酸ナトリウム上で乾燥した後、溶剤を真空蒸発し、残さをシリカゲル上でクロマトグラフ処理する。標題化合物は次のIRスペクトル(CH_2Cl_2)を持つ: 2.95、5.6、5.78、5.87、6.56、7.41および8.26 μ に吸収帯。

例 88

相当する原料および場合により相当する中間体を使用し、前記例と同様にして次の各化合物が得られる: 6-エチル-2-(2-アミノエチルチオ)-2-ペネム-3-カルボン酸、6-ヒドロキシメチル-2-ペネム-3-カルボン酸、6-ヒドロキシメチル-2-メチル-2-ペネム-3-カルボン酸、6-ヒドロキシメチル-2-(3-アミノプロビル)-2-ペネム-3-カルボン酸、6-ヒドロキシメチル-2-(3-アセチルアミノプロビル)-2-ペネム-3-カルボン酸、

6-ヒドロキシメチル-2-エチルチオ-2-ペネム-3-カルボン酸、6-ヒドロキシメチル-2-(2-アミノエチルチオ)-2-ペネム-3-カルボン酸、6-ヒドロキシメチル-2-(2-アセチルアミノエチルチオ)-2-ペネム-3-カルボン酸、6-(1-ヒドロキシエチル)-2-ペネム-3-カルボン酸、6-(1-ヒドロキシエチル)-2-メチル-2-ペネム-3-カルボン酸、6-(1-ヒドロキシエチル)-2-(3-アミノプロビル)-2-ペネム-3-カルボン酸、6-(1-ヒドロキシエチル)-2-(3-アセチルアミノプロビル)-2-ペネム-3-カルボン酸、6-(1-ヒドロキシエチル)-2-エチルチオ-2-ペネム-3-カルボン酸、6-(1-ヒドロキシエチル)-2-(2-アミノエチルチオ)-2-ペネム-3-カルボン酸、6-(1-ヒドロキシエチル)-2-(2-アセチルアミノエチルチオ)-2-ペネム-3-カルボン酸、6-メトキシ-2-ペネム-3-カルボン酸、6-メトキシ-2-(3-アセチルアミノ

ロビル)-2-ペネム-3-カルボン酸、6-メトキシ-2-エチルチオ-2-ペネム-3-カルボン酸、6-メトキシ-2-(2-アセチルアミノエチルチオ)-2-ペネム-3-カルボン酸、6-メトキシ-2-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオ)-2-ペネム-3-カルボン酸、6-(2-ヒドロキシプロブ-2-イル)-2-ペネム-3-カルボン酸、6-(2-ヒドロキシプロブ-2-イル)-2-メチル-2-ペネム-3-カルボン酸、6-(2-ヒドロキシプロブ-2-イル)-2-(3-アミノプロビル)-2-ペネム-3-カルボン酸、6-(2-ヒドロキシプロブ-2-イル)-2-(3-アセチルアミノプロビル)-2-ペネム-3-カルボン酸、6-(2-ヒドロキシプロブ-2-イル)-2-エチルチオ-2-ペネム-3-カルボン酸、6-(2-ヒドロキシプロブ-2-イル)-2-(2-アミノエチルチオ)-2-ペネム-3-カルボン酸、6-(2-ヒドロキシプロブ-2-イル)-2-(2-アセチルアミノエチルチオ)-2-ペネム

- 3 - カルボン酸（何れもラセミ体および光学的活性体の形）およびそれらの塩。

例 89

活性物質として 6 - エチル - 2 - (3 - アミノプロピル) - 2 - ペネム - 3 - カルボン酸 0.5 g を含有している乾燥アンプルおよび小ビンを次のようにして作る。

組成（アンプルまたは小ビン 1 個分）

活性物質 0.5 g

マンニット 0.05 g

活性物質およびマンニットの殺菌水溶液を無菌条件下で 5 ml 入りアンプルまたは 5 ml 入り小ビン中で冷凍乾燥し、アンプルまたは小ビンを密封し、検査する。

例 90

活性物質として 6 - エチル - 2 - (3 - アミノプロピル) - 2 - ペネム - 3 - カルボン酸 0.25 g を含有している乾燥アンプルまたは小ビンは次のようにして作られる。

特開昭54-119486(81)
組成（アンプルまたは小ビン 1 個分）

活性物質 0.25 g

マンニット 0.025 g

活性物質およびマンニットの殺菌水溶液を無菌条件下で 5 ml 入りアンプルまたは 5 ml 入り小ビン中で冷凍乾燥し、アンプルまたは小ビンを密封し、検査する。

代理人 中島宜彦

